

Dynamisk MR-avbildning av pasienter med brystkreft: Etablering og sammenligning av ulike analysemetoder for vevsperfusjon og kapillær permeabilitet

Endre Grøvik



Masteroppgave

Gruppen for Biofysikk og Medisinsk Fysikk
Fysisk institutt
Universitetet i Oslo

Februar 2010

*”Jeg hører og jeg glemmer
Jeg ser og jeg husker
Jeg gjør og jeg forstår”
Confucius*

Forord

Denne oppgaven er gjennomført ved gruppen for Biofysikk og Medisinsk Fysikk ved Universitetet i Oslo, Intervensjonssenteret ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet og Sunnmøre MR-klinikk AS.

Jeg vil først og fremst uttrykke en stor takk til mine to veiledere Kjell-Inge Gjesdal og Atle Bjørnerud for deres inkluderende, inspirerende og motiverende karakter. I tillegg ønsker jeg å takke dem for vedvarende oppmuntring, konstruktiv kritikk, samt deres tro på mitt arbeid, min innsats og min egnethet som gransker.

Videre ønsker jeg å takke alle ved Intervensjonssenteret og Sunnmøre MR-klinikk for å ha tatt vell imot meg gjennom denne lærerike perioden, samt Kathinka Kurz og Stavanger Universitetssykehus for uvurderlig hjelp ved generering av bildematerialet og radiologisk bistand.

Sist men ikke minst vil jeg takke min familie, mine venner og spesielt min kjære Beate for all støtte, forståelse og tålmodighet under arbeidet av denne oppgaven.

Sammendrag

Globalt er brystkreft den kreftformen som rammer flest kvinner, og radiologisk avbildning ved bruk av mammografi og ultralyd er i dag primære utredningsmodaliteter for deteksjon og karakterisering av denne kreftformen. Imidlertid demonstrerer disse radiologiske bildemodalitetene begrensninger med hensyn til den diagnostiske prestasjonen og viser generelt en lav spesifisitet, spesielt ved vurdering av unge kvinner.

Dynamisk kontrastforsterket MR-avbildning har de siste tiårene fremstått som en lovende metode for evalueringen av pasienter med brystkreft. Denne suksessen skyldes metodenes evne til å identifisere fysiologiske forskjeller i ulike cancertev gjennom beskrivelsen av kontrastmiddelets distribusjon i vevet over tid. Ved å analysere denne dynamiske distribusjonen gjennom relevante kinetiske modeller, kan en estimere fysiologisk-assosierte biomarkører som kan bidra til en forbedret karakterisering av brystlesjoner. Bildebaserte biomarkører som demonstrerer en signifikant evne til å differensiere mellom ulike typer lesjoner, kan da bistå den diagnostiske vurderingen av pasienter med brystkreft og dermed øke den diagnostiske prestasjonen sammenlignet med konvensjonelle utredningsmodaliteter.

I denne oppgaven ble det utført en høy temporal dynamisk kontrastforsterket MR-avbildning av 40 pasienter med totalt 41 brystlesjoner. Ulike akvisisjonsmetoder og kinetikkmodeller ble evaluert. Det dynamiske kontrastforløpet ble beskrevet med to ulike metoder: Deskriptiv evaluering av signalintensitetens dynamiske forandringsmønster og ved en kvantitativ evaluering av kontrastmiddelets tidsavhengige distribusjon. Histopatologisk diagnose forelå i alle pasienter.

I den kvantitative beskrivelsen av brystlesjonenes fysiologiske og anatomiske egenskaper ble det utført en matematisk modellering av det observerte kontrastforløpet ved å bruke en farmakokinetisk to-roms modell. Denne modelleringen forutsetter bestemmelsen av det individuelle kontrastforløpet i pasientens blodplasma ved hjelp av en arteriell inputfunksjon (AIF). Modellen tillater en kvantitativ estimering av overføringskonstantene K^{trans} og k_{ep} , samt volumfraksjonene til plasma og det ekstravaskulære ekstracellulære rom (v_p og v_e). Da det viste seg at en AIF-estimering var vanskelig å oppnå i alle pasienter, ble det i tillegg gjort analyse med bruk av en idealisert pasient-uavhengig AIF.

I den deskriptive evalueringen identifiseres egenskaper ved lesjonenes kontrastforløp gjennom fem forskjellige biomarkører. Disse inkluderer den dynamiske signalkurvens tid til maksimumverdi (TTP), arealet under kurven (AUC), maksimal signalførsterkning (Peak_{enh}), samt signalkurvens innvaskings og utvaskingsrate (Wash-in og Wash-out).

Bruken av et dobbelt-ekko opptak tillater estimeringen av vevets transversale relaksasjonsrate, R_2^* , under forutsetning av en mono-eksponentiell signalendring som funksjon av ekkotid. I denne oppgaven ble den dynamiske R_2^* -kurven evaluert ved å estimere den maksimale R_2^* -forsterkningen basert på vevets prekontrastverdi.

De forskjellige biomarkørene ble analysert mot histologisk patologi ved å anvende statistiske signifikanstester med hensyn på deres prediktive styrke, samt diagnostiske tester med hensyn på deres sensitivitet, spesifisitet og diagnostiske nøyaktighet. I tillegg ble logistisk regresjon utført for å oppnå en optimal tilpasning mellom pasientenes histologi og biomarkørenes estimerte verdier.

En viktig hypotese i denne oppgaven var at tumors heterogenitet er en betydningsfull faktor i den diagnostiske evalueringen av brystlesjoner. I en heterogen

tumor kan den estimerte gjennomsnittlige biomarkørverdien overse regionale forskjeller, og da de mest aggressive og klinisk avgjørende regionene av tumor. I denne oppgaven ble derfor de forskjellige biomarkørene estimert fra ulike deler av tumorvolumets verdifordeling. Dette innebærer estimeringen av tumorvolumets gjennomsnittlige biomarkørverdi samt en rekke persentilverdier. På denne måten kan mulige små maligne områder i en større heterogen tumor identifiseres. Det ble her funnet at en signifikant høyere prediktiv evne kan oppnås ved å identifisere de regionene i tumor som demonstrerer mest abnormale egenskaper.

I denne oppgaven ble det funnet at maligne brystlesjoner demonstrerte en signifikant kortere TTP sammenlignet med benigne brystlesjoner. I tillegg demonstrerte den kvantitative biomarkøren v_p en signifikant høyere verdi i maligne brystlesjoner sammenlignet med benigne brystlesjoner. Ved å identifisere tumorvolumenes 95-persentil av den kvantitative biomarkøren k_{ep} , demonstrerte denne en signifikant høyere verdi i maligne brystlesjoner sammenlignet med benigne brystlesjoner. Blant de kvalitative biomarkørene demonstrerte k_{ep} en signifikant høyere verdi i maligne brystlesjoner sammenlignet med benigne brystlesjoner. Dersom alle fibroadenom (FA) og invasive duktale karsinom (IDC) betraktes separat demonstrerte den kvalitative v_e signifikant høyere verdi i FA. Videre ble det funnet at maligne brystlesjoner demonstrerte en signifikant høyere R_2^* -forsterkningen sammenlignet med benigne brystlesjoner. Resultatet viser at disse biomarkørene kan anvendes som diagnostiske prediktorer ved evaluering av pasienter med brystkreft.

Basert på tumorvolumets 95-persentil ble det etablert multivariate regresjonsmodeller gjennom en baklengs trinnvis elimineringsprosess av signifikante biomarkører. Denne analysen viste at kombinasjonen av de tre biomarkørene R_2^* - $peak_{enh}$, TTP og den kvantitative v_p gav den mest optimale diagnostiske prestasjonen. Regresjonen demonstrerte en diagnostisk nøyaktighet på 93 % med hensyn til å differensiere mellom maligne og benigne brystlesjoner. Dette korresponderer med sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 80 % og 100 %. Dersom FA og IDC betraktes separat ble det oppnådd en diagnostisk nøyaktighet på 98 %. Dette korresponderer med en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 93 % og 93 %.

Kvantitativ estimering av farmakokinetiske biomarkører forutsetter en nøyaktig måling av den arterielle inputfunksjonen (AIF). Denne viste seg å være svært vanskelig å måle i alle pasienter, noe som førte til en spredning og unøyaktighet i de kvantitative biomarkørene. En normaliseringsmetode ble derfor introdusert hvor det farmakokinetiske forholdet mellom de forskjellige pasientenes parenkymvev og tumorvev ble identifisert. Denne metoden ble utviklet med det formål å redusere eventuelle feil ved den farmakokinetiske analysen som følge av en insuffisient AIF. Den normaliserte K^{trans} ble identifisert som den mest prediktive biomarkøren, og demonstrerte en signifikant høyere verdi i maligne brystlesjoner sammenlignet med benigne brystlesjoner. Ved å introdusere den normaliserte K^{trans} som en erstatning for det kvantitative farmakokinetiske bidraget i den logistiske regresjonsmodellen, ble det oppnådd en diagnostisk nøyaktighet på 96 % vedrørende differensieringen av benigne og maligne brystlesjoner. Dette korresponderer med en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 90 % og 94 %. Dersom FA og IDC betraktes separat, differensierte den multivariate regresjonsmodellen suksessfullt samtlige av disse.

Resultatene viste at den dynamiske bildeinformasjonen som er ervervet fra de høyt temporale bildene, introduserer en verdifull informasjon som kan bistå den diagnostiske vurderingen av pasienter med brystkreft.

Innhold

Forord	5
Sammendrag.....	7
Innhold	9
1 Introduksjon.....	13
2 Teori	19
2.1 Brystkreft og angioginose.....	20
2.2 Grunnleggende MR-Teori	22
2.3 Bloch ligningen og eksitasjon	25
2.3.1 Bloch ligningen	25
2.3.2 Eksitasjon.....	25
2.4 Relaksasjon.....	28
2.4.1 T ₁ -relaksasjon	28
2.4.2 T ₂ -relaksasjon	29
2.5 Puls-sekvenser	31
2.5.1 Gradient Ekko sekvensen.....	32
2.6 Kontrastmiddel for MRI.....	34
2.6.1 Relaksivitet	34
2.6.2 Kategorier av kontrastmiddel.....	35
2.7 Dynamisk MR avbildning	36
2.7.1 Dynamisk kontrastforsterket MR.....	36
2.7.2 Dynamisk susceptibilitet kontrast MR.....	38
2.7.3 Farmakokinetisk teori	39
3 Material og metoder	43
3.1 Introduksjon	44
3.2 Pasientgrunnlag	44
3.3 Bestemmelse av tumorvolum	46
3.4 Data innsamling.....	46
3.4.1 Multi-ekko EPI.....	48
3.4.2 THRIVE.....	48
3.5 Analyse av dynamisk data.....	48
3.5.1 Deskriptiv DCE-MRI analyse.....	50
3.5.2 Kvantitativ og kvalitativ DCE-MRI analyse.....	51
3.5.3 Kvantitativ DSC-MRI analyse	54
3.6 Forbedret diagnostisk prestasjon av DCE-MRI ved normalisering av farmakokinetiske biomarkører	55
3.7 Statistiske analyser	56

3.7.1	Statistisk signifikans	57
3.7.2	Evaluering av statistiske egenskaper i parameterfordelingen	57
3.7.3	Evaluering av biomarkørenes prediktive evne ved Mann-Whitney U test	58
3.7.4	Diagnostiske tester	59
3.7.5	Logistisk regresjon	61
4	Resultat	65
4.1	Pasient- og bildegrunnlag	66
4.2	Betydningen av spatial heterogenitet ved diagnostisk analyse av tumor karakterisering	68
4.3	Tumor karakterisering ved anvendelse av deskriptive DCE-MRI biomarkører	72
4.3.1	Arealet under SI-kurven, AUC	72
4.3.2	Tid til maksimal forsterkning, TTP	72
4.3.3	Maksimal forsterkning, Peak _{enh}	73
4.3.4	SI-kurvens innhelling, Wash-in	73
4.3.5	SI-kurvens uthelling, Wash-out	74
4.4	Tumor karakterisering ved anvendelse av kvantitative DCE-MRI biomarkører	74
4.4.1	Volumoverføringskonstant, K^{trans}	78
4.4.2	Ratekonstant, k_{ep}	78
4.4.3	EES volum, v_e	78
4.4.4	Plasmavolum, v_p	79
4.5	Tumor karakterisering ved anvendelse av kvalitative DCE-MRI biomarkører	79
4.5.1	Volumoverføringskonstant, K^{trans}	79
4.5.2	Ratekonstant, k_{ep}	83
4.5.3	EES volum, v_e	83
4.6	Tumor karakterisering ved anvendelse av kvantitativ DSC-MRI	84
4.6.1	Maksimal transversal relaksasjonsrate, R_2^* -peak _{enh}	84
4.7	Betydningen av kontrastforsinkelse ved diagnostisk evaluering av farmakokinetiske biomarkører	88
4.8	Forbedret diagnostisk prestasjon av DCE-MRI ved normalisering av farmakokinetiske biomarkører	92
4.8.1	Normalisert K^{trans}	92
4.8.2	Normalisert k_{ep}	92
4.8.3	Normalisert v_e	92
4.8.4	Normalisert v_p	93

5 Statistisk analyse	97
5.1 Diagnostiske tester av signifikante biomarkører mot histologisk informasjon.....	98
5.1.1 Grupperingsstrategi 1	98
5.1.2 Grupperingsstrategi 2.....	98
5.2 Logistisk regresjon med flere biomarkører	98
5.2.1 Grupperingsstrategi 1	100
5.2.2 Diagnostisk evaluering av modellseleksjon 3 ved grupperingsstrategi 1	102
5.2.3 Grupperingsstrategi 2.....	103
5.2.4 Diagnostisk evaluering av modellseleksjon 3 ved grupperingsstrategi 2.....	105
5.2.5 Inkludering av normaliserte farmakokinetiske biomarkører i den logistiske regresjonsanalysen.....	106
6 Diskusjon	109
6.1 Diagnostisk betydning av DCE-MRI og DSC-MRI av brystcancer	110
6.2 Data akkvisisjon	111
6.2.1 Sekvensprotokoll: Alternering av høy temporal og høy spatial avbildning	111
6.3 Betydningen av tumorheterogenitet	113
6.4 Analyse av dynamisk data.....	114
6.4.1 Deskriptiv analyse av DCE-MRI.....	115
6.4.2 Kvantitativ og kvalitativ analyse av DCE-MRI.....	118
6.4.3 Kvantitativ analyse av DSC-MRI	120
6.5 Betydningen og begrensninger ved den arterielle input funksjonen	122
6.6 Feilkilder	123
6.7 Statistiske analyser	126
6.8 Forslag til videre arbeid.....	127
Referanser.....	129
Appendiks.....	135
A Lesjonkartotek.....	136
B Diagnostisk analyse	137

Kapittel 1

Introduksjon

Denne oppgaven presentere preliminnære data fra en pågående studie. Studiet er anerkjent av den regionale etiske komité og har en ramme på 50 pasienter med kjente lesjoner i bryst, hvorav 25 er sannsynlig benigne og 25 er sannsynlig maligne. Denne oppgaven inkluderer 19 benigne og 22 maligne brystlesjoner, og omfatter henholdsvis 76 % og 88 % av studiens totale ramme.

På verdensbasis er kreft en av de hyppigste dødsårsakene, og mer enn 12 millioner nye tilfeller ble anslått i 2008 [61]. Blant disse var om lag 5 779 000 kvinner, hvor brystkreft var konstatert som den mest vanligste forekomsten av kreft samt kreftrelaterte dødsårsaken. For at en krefttumor skal kunne vokse er den avhengig av en vaskulær forsyning. Dette skaffes gjennom en prosess om kalles angioginese og innebærer nydannelsen av blodkar inn i tumor. Utviklingen av nye blodkar i cancertevet skjer på en mer uordnet og kaotisk måte sammenlignet med normalt vev, og leder til cancerspesifikke patofysiologiske forandringer. Dette inkluderer spesielt en økning i cancertevets perfusjon, blodvolum, samt den kapillære permeabiliteten. Dersom disse parametrene kan måles kan en derfor karakterisere cancertevets patofysiologi i sammenligning med de samme parametrene i normalvev.

Selv om prognosen mellom de ulike kreftformene generelt vil variere, øker sjansene betraktelig for helbredelse dersom sykdommen oppdages på et tidlig stadium. Dette har blant annet ført til en nasjonal screeningprosess av brystkreft for kvinner. Denne prosessen innebærer at alle kvinner mellom 50 og 69 år blir innkalt til screening av brystkreft annethvert år ved bruk av røntgen mammografi. Imidlertid demonstrerer metoder som mammografi, ultralyd og fysiske undersøkelser ofte en begrenset sensitivitet og spesifisitet med hensyn til diagnostisering, spesielt blant unge kvinner. Endelig diagnose er derfor nesten uten unntak basert på histopatologisk analyse av tumorvev fra biopsi. Betydningen av tumorangioginese har lenge vært kjent i den kliniske onkologien, men tradisjonelle radiologiske metoder er ikke i stand til å måle grad av angioginese.

Magnetisk resonans avbildning (MRI) anvendes i dag med økende omfang ved f.eks. preoperativ gradering, lokalisering av multiple lesjoner, samt screening av pasienter med høy risiko for cancerutvikling, og representerer et aktivt fagområde innen den diagnostiske verden. MR-undersøkelser av bryst ble for første gang initiert på 1980-tallet, og introduksjonen av kontrastmiddel førte til en ekspansjon av MR-basert brystdiagnostikk. Ved MR-basert måling av det dynamiske kontrastmiddelforløpet i brystvev ble det mulig å oppnå en høyere spesifisitet for identifisering av maligne tumorer grunnet et vesentlig høyere kontrastopptak sammenlignet med omliggende vev. Den signifikante betydningen av å generere dynamisk informasjon fra kontrastforsterket MR-avbildning ble først introdusert av Kaiser og Zeitler i 1989 [34]. Dette studiet foreslo at maligne brystlesjoner demonstrerer et karakteristisk forsterkningsmønster som skiller seg fra normalt vev og benigne brystlesjoner, en observasjon som i dag er verifisert av en rekke andre studier [11 – 17]. Det dynamiske kontrastforløpet vil reflektere vevets underliggende fysiologiske faktorer og kan derfor brukes til å differensiere mellom tumorer med forskjellig patofysiologi.

Cancertevets kontrastforløp kan beskrives ikke-invasivt ved å anvende dynamisk kontrastforsterket MR-avbildning (DCE-MRI) og/eller dynamisk susceptibilitet MR-avbildning (DSC-MRI). Disse representerer raske avbildningsmetoder som utføres før, under og etter administrasjonen av et paramagnetisk kontrastmiddel, med det formålet å følge dets distribusjon i vevet av interesse over tid. Ved å injisere kontrastmiddelet intravenøst vil det fraktes med det vaskulære systemet til tumors kapillærnettverk. Ved ankomst vil kontrastmiddelet

straks begynne å lekke ut gjennom kapillærveggene og akkumulere i det ekstravaskulært ekstracellulære rommet (EES). Avhengig av kontrastmiddelets distribusjon i cancertevevet, og egenskaper vedrørende det kapillære nettverket, vil to mekanismer kunne observeres. Disse er referert til som kontrastmiddelets T_1 - og T_2/T_2^* -effekt, og betraktes som komplementære mekanismer. Graden av disse effektene er svært avhengig av hvilke puls-sekvens som anvendes, som derav ofte refereres til som T_1 - og T_2/T_2^* -vektede sekvenser. Det er viktig å merke at det ikke er kontrastmiddelet, men den transiente effekten av det som fører til endringer i signalintensiteten, og at kontrastmiddelet fører til at både T_1 og T_2/T_2^* verdiene reduseres. Figur 1-1 illustrerer endringen i vevets signalintensitet (SI), med hensyn til T_1 - og T_2/T_2^* -effekt, som funksjon av kontrastmiddelets tidsavhengige bevegelse gjennom det observerte vevet. Dersom kontrastmiddelet er homogent distribuert vil T_1 -effekten være dominerende, da denne er assosiert med kontrastmiddelets direkte interaksjon med frie vannmolekyler i vevet. Tilstedeværelsen av kontrastmiddelet vil i dette tilfellet føre til en økt signalintensiteten i det observerte vevet. Signalets endringshastighet og magnitudo er avhengig av kapillærenes og vevets anatomiske og fysiologiske egenskaper. Vevets kontrastforsterkning, som følge av kontrastmiddelets T_1 -effekt, kan observeres med DCE-MRI. Akkumuleringen av kontrastmiddelet i EES resulterer i en reversert kontrastmiddelflukt over kapillærveggene, og dermed en utvasking av kontrastmiddelet fra det ekstracellulære rommet tilbake til det intravaskulære rommet. Alle kontrastmidler som anvendes til MR-mammografi er vannløslige molekyler som fordeles i det ekstracellulære rommet og skilles ut renalt med en halveringstid på ca. 60 minutter. Den renale ekskresjonen resulterer i en kontinuerlig avtagning av kontrastmiddelets vevskonsentrasjon, og dermed også en kontinuerlig utvasking av kontrastmiddelet fra EES. I DCE-MRI vil denne utvaskingen observeres som en gradvis reduksjon i cancertevevets signalintensitet.

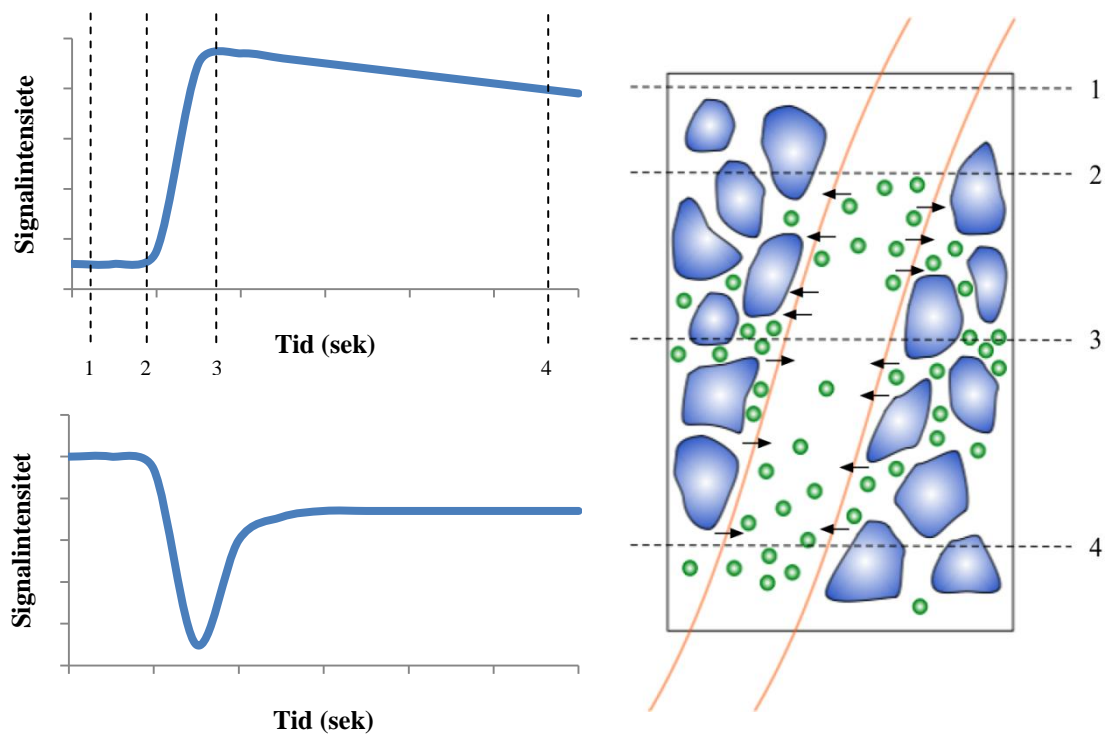
I tillegg vil kontrastmiddelets passasje gjennom kapillærnettverket produsere lokale feltinhomogeniteter mellom de intravaskulære og ekstravaskulære komponentene. Disse susceptibilitetseffektene vil føre til et transient signaltap som avhenger av kapillærenes anatomiske struktur, samt vevets blodgjennomstrømning (perfusjon). Et signaltap vil også kunne observeres dersom kontrastmiddelet distribueres heterogent. Dette vil generere en dominerende T_2/T_2^* -effekt da den assosierte susceptibilitetseffekten besitter en større effektiv interaksjonsrekkevidde sammenlignet med T_1 -effekten. Det korresponderende signaltapet vil tilsvarende være avhengig av kapillærenes og vevets anatomiske og fysiologiske egenskaper. Vevets signalreduksjon, som følge av kontrastmiddelets T_2/T_2^* -effekter, kan observeres med DSC-MRI. Det er viktig å merke seg at T_1 - og T_2/T_2^* -effektenes relative grad bestemmes av de fysiologiske forholdene som er nevnt ovenfor.

De dynamiske SI-kurvene som erverves fra DCE- og DSC-MRI vil være relatert til vevets kontrastmiddelskonsentrasjon, og ved å evaluere disse kurvene kan en ekstrahere fysiologiske eller fysiologiskrelevante biomarkører som tillater en karakterisering av det studerte cancertevevet, og som dermed kan bidra til å øke den diagnostiske prestasjonen ved å differensiere mellom benigne og maligne brystlesjoner. Dynamiske MR-opptak av bryst er i dag preferert med høy romlig (spatial) oppløsning og demonstrerer generelt en høy sensitivitet. I tillegg kan den dynamiske informasjonen brukes til å differensiere mellom ulike brystlesjoner og dermed bidra til en økt spesifisitet. Imidlertid representerer spesifisiteten en stor utfordring, da den spatiale oppløsningen går på bekostning av opptakets tids- (temporal) oppløsning. Som følge av dette vil de akkvirerte bildene ikke gi en adekvat

beskrivelse av det dynamiske kontrastforløpet, og dermed kunne overse forskjeller i lesjonenes fysiologiske egenskaper.

I dette studiet anvendes en protokoll som effektuerer en høy temporal og en høy spatial sekvens i et alternerende mønster etter administrasjonen av et kontrastmiddel. På denne måten anskaffes en god fremstilling av både lesjonenes morfologi og deres dynamiske kontrastforløp. I denne oppgaven ble den høyt temporale sekvensen evaluert. Denne utføres med spesielt høy temporal oppløsning i forhold til det som er vanlig i dag. Bakgrunnen for dette er hypotesen om at en måling av den tidlige fasen av kontrastfordelingen i vevet kan gi en bedre tumor-differensiering, noe som krever en høyere temporal oppløsning enn det som oppnås med standard sekvenser i dag. Både DCE- og DSC-opptak med høy temporal oppløsning er utført i 40 pasienter med totalt 41 bekreftede brystlesjoner. Alle pasientene diagnostiseres på basis av vevsprøve ervervet fra cytologi eller histologisk finnålsbiopsi. Pasientenes dynamiske bilder er i dette studiet evaluert ved å analysere og karakterisere signalintensitetens temporale forandringsmønster (deskriptive biomarkører), samt ved å modellere kontrastmiddelets tidsavhengige bevegelse i vevet, også kalt farmakokinetikk, gjennom matematiske farmakokinetiske modeller (kvantitative biomarkører). De forskjellige biomarkørene evalueres videre mot pasientenes histologi ved å anvende statistiske analyser og diagnostiske tester.

Dynamisk MR-avbildning er i dag den mest rutinemessige anvendte MR-teknikken for vurderingen av brystlesjoner, og har også vist seg som den mest evnerike teknikken med hensyn til å detektere og karakterisere brystlesjoner. Men selv om sensitiviteten generelt er god ved denne typen undersøkelser, representerer spesifisiteten fortsatt en utfordring. Målet med dette studiet er å anvende en dynamisk dobbel-ekko sekvens med høy tidsoppløsning for å estimere en rekke kvalitative, kvantitative og deskriptive kinetikkparametre, referert til som biomarkører. Videre å utvikle statistiske modeller og analysestrategier for å identifisere de biomarkørene som best differensierer maligne fra benigne brystlesjoner, med det formål å øke den diagnostiske prestasjonen.



Figur 1-1: Illustrasjon av kontrastforløpet i cancervev. Kurvene til venstre demonstrerer vevets signalintensitet (SI), med hensyn til T_1 - og T_2/T_2^* -effekt, som funksjon av kontrastmiddelets tidsavhengige bevegelse gjennom det observerte vevet. Figuren illustrerer den intravaskulære T_2^* -effekten forutsatt ingen lekkasje av kontrastmiddelet.

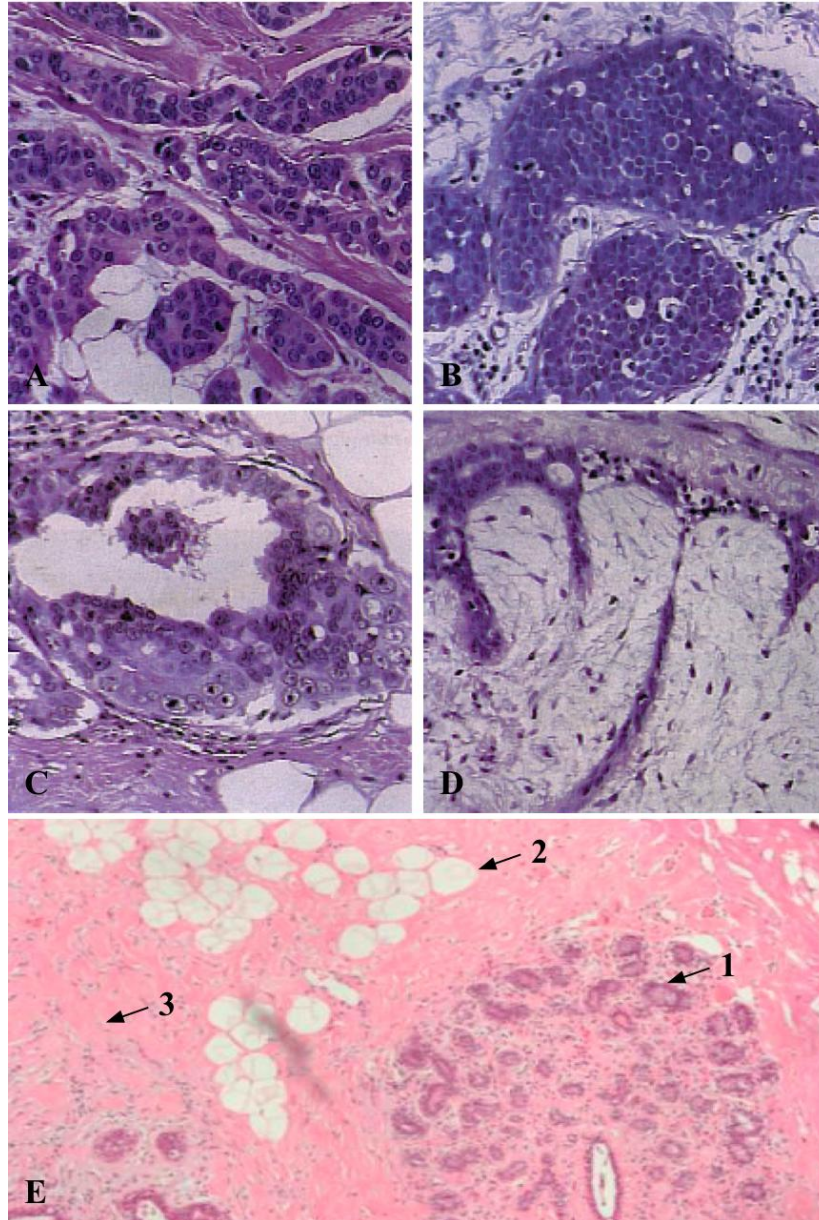
Kapittel 2

Teori

2.1 Brystkreft og angioginose

I Norge er brystkreft den kreftsykdommen som rammer flest kvinner, og over 2700 nye tilfeller ble registrert i 2008 [62]. Risikoen for brystkreft øker med alder og ca. 80 % av de som rammes er over 50 år. Selve årsaken til brystkreft er enda ikke kjent, men man knytter ofte risikoen til bl.a. arv, hormonelle forhold, livsstil og kosthold. Brystet består av et kjertellegeme, fett og bindevev. Brystkreft er en ondartet tumor som oftest utgår fra kjertelvevets små utførsels ganger og i kjertel-endestykkene. Under ett betegnes disse tilstandene som karsinomer. Den mest alminnelige typen er duktalt karsinom som utgår fra endotelcellene og utførselsgangene. Den nest hyppigste typen er lobulært karsinom som utgår fra kjertel-endestykkene. Sammen med disse finnes det mange ulike typer av brystkreft med varierende stadier og aggressivitet, og prognosene varierer som funksjon av disse faktorene. Felles for alle krefttypene er at de starter med en ukontrollert celledeling i brystvevet, som skyldes abnormaliteter i det genetiske materialet til den transformerte cellen. Denne ukontrollerte veksten vil ofte proliferere og danne en distinkt masse (tumor), som kan demonstrere svært varierende forløp. I lange perioder kan prolifereringen være begrenset til selve kjertelvevet i en innkapslet form. Dette kalles ”in situ cancer”. Før eller senere, avhengig av tumors aggressivitet, vil kreftcellene vanligvis bryte gjennom kjertelbarrieren og spres i det omliggende støttevevet. Dette kalles ”invasiv cancer”. På dette stadiet risikerer pasienten at kreftcellene kan spre seg til de nærliggende lymfeknutene i armhulen og gjennom blodbanen til resten av kroppen. Dette kan resultere i dannelsen av dattersvulster i andre organer, og kalles fjernsmetastasering. Pasientenes prognose er svært avhengig av sykdommens stadiet, og tidspunktet for deteksjon og diagnose er følgelig avgjørende.

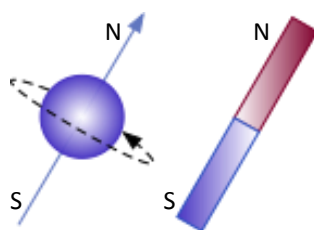
Kreftceller så vel som normale celler forbruker oksygen i sin metabolisme. I solide tumorer vil en proliferering over 1 til 2 mm ikke kunne skje uten en vaskulær forsyning, da dette representerer diffusjonslengden til næringsstoff og avfallsprodukter fra kapillærårene. Nydannelsen og innveksten av blodkar i tumor er derfor nødvendig for videre vekst. Denne prosessen kalles angioginose og aktiveres ved at cancertevevet stimulerer nærliggende blodkar til å initiere formasjonen av forgreninger til tumor, som dermed supplerer den med oksygen og næringsstoffer. Stimuleringen av angioginose skjer ved at tumorcellene sender ut promoterende substanser som signaliserer det omliggende normalvevet. Disse signalene aktiverer bestemte gen i normalvevet som igjen produserer angioginosefremmende proteiner. Den kraftigste angioginosefremmende faktoren i brysttumorer er den vaskulære endotele vekstfaktoren (VEGF). Blodkar som formes fra denne vil ofte besitte høy permeabilitet og demonstrere en kaotisk anatomi, samt fysiologiske egenskaper som avviker signifikant fra normalt vev. I tillegg vil cancertevevet demonstrere en høy tetthet av kapillærer som ofte er heterogent distribuert. Figur 2-1 viser histologien av de mest hyppigste forekomstene av maligne og benigne brystlesjoner samt normalt brystvev. Her illustreres forskjellen mellom den anatomiske strukturen ved normale endotelceller i kjertelvevet og abnormale endotelceller i cancertevev.



Figur 2-1: Histologi av normalt og abnormalt brystvev. (A) Invasiv duktal karsinom (IDC) er definert som den mest hyppigste maligne brysttumor og karakteriseres ved at kjertelbarrieren er brutt. (B) Lobulær karsinom in situ (LCIS) karakteriseres ved proliferasjonen av cancerceller i den ytterste kanalen av den lobulære enheten. (C) Duktal karsinom in situ (DCIS) karakteriseres ved at proliferasjonen av cancerceller er begrenset til den duktale enheten i brystet. (D) Fibroadenom (FA) er definert som den mest hyppigste benigne brystlesjonen. (E) Normal brysthistologi som illustrerer (1) kjertelvev, (2) fettvev og (3) støttevev.

2.2 Grunnleggende MR-Teori

Et biologisk materiale består for det meste av fritt vann. Vannmolekylet er som kjent oppbygd av ett oksygenatom og to hydrogenatom. Magnetisk resonans avbildning (MRI) er en ikke-invasiv bildemodalitet som utnytter hydrogenatomkjernens magnetiske egenskaper til å generere bilder av det biologiske materialet. Hydrogenatomkjernen består av blant annet ett proton, som er en elementærpartikkel med positiv elektrisk ladning. Protonet har en egenskap som kalles spinn, noe som vil si at det roterer rundt sin egen akse. Den positive elektriske ladningen som er tilknyttet protonet spinner følgelig tilsvarende. Gjennom sitt spinn og elektriske ladning besitter protoner et såkalt magnetisk moment, μ , som for enkelhetens skyld kan sammenlignes med egenskapene til en stavmagnet som illustrert i figur 2-2.

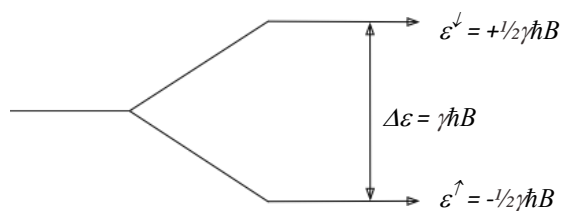


Figur 2-2: protonets magnetiske moment sammenlignes med en stavmagnet.

Det fysiske fenomenet magnetisk resonans baserer seg nettopp på det faktum at hydrogenatomkjernen er magnetisk. Uten noen ytre påvirkning vil protoner i et system ha tilfeldig orientering, men dersom systemet blir utsatt for et kraftig eksternt magnetfelt, B_0 , som for eksempel i en magnettomograf, vil dette vekselvirke med protonenes magnetiske moment som da resulterer i at disse orienteres med magnetens feltlinjer. Det vil si at et protons magnetiske moment kan innta én av to mulige orienteringer; parallelt eller anti-parallelt med det eksterne magnetfeltet, også kalt spinn opp, N^\uparrow , og spinn ned, N^\downarrow . Disse to orienteringene, eller tilstandene, befinner seg på to ulike energinivå hvor en antiparallell orientering representerer et høyere energinivå for protonet. Energien for hver av de to tilstandene er gitt ved:

$$\epsilon = \mu \cdot B = \gamma \hbar I \cdot B \quad (2-1)$$

hvor I er kvantetallet for angulært-moment, gitt ved $\pm 1/2$ for protoner, \hbar er Planck konstanten dividert på 2π og γ er det gyromagnetiske forholdet som er spesifikk for ulike typer kjerner. Figur 2-3 viser en skjematisk illustrasjon av disse to energitilstandene, samt energidifferansen.



Figur 2-3: Energinivåene for et $1/2$ spinn system assosiert med Zeeman effekten, hvor det magnetiske momentet i et eksternt magnetfelt fører til splitting av kjernens energinivåer. Spinnen er orientert parallelt med et eksternt magnetfelt B_0 i den laveste energitilstanden.

Her, som så mange andre steder i naturen, er den laveste energitilstanden å foretrekke, og det relative antallet spinn med forskjellig orientering, i termisk likevekt, er gitt ved Boltzmann fordelingen:

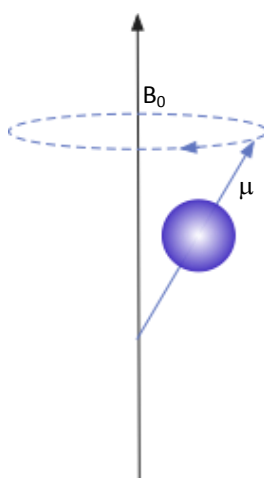
$$\frac{N^{\uparrow}}{N^{\downarrow}} = e^{\Delta\varepsilon/kT} = e^{\gamma\hbar B_0/kT} \quad (2-2)$$

hvor k er Boltzmannkonstanten og T er temperaturen målt i Kelvin. Ved kroppstemperatur og i et magnetfelt på 1,5 T vil $\gamma\hbar B_0$ være liten i forhold til kT og Taylor ekspansjon kan benyttes. Dette gir:

$$\frac{N^{\uparrow}}{N^{\downarrow}} = 1 + \frac{\gamma\hbar B_0}{kT} = 1 + 3,7 \cdot 10^{-6} \quad (2-3)$$

Denne beskjedne differansen i protonpopulasjonen representerer systemets nettomagnetisering og betegnes med M_0 . Merk at det kun er to variabler som kan påvirke M_0 , magnetfeltstyrken og temperaturen. Siden kroppstemperaturen er relativ konstant, er det kun økning i magnetfeltstyrken som kan forbedre styrken av nettomagnetiseringen. Dette overtallet av protoner i den laveste energitilstanden kan med det første høres noe beskjedent ut, men med tanke på at det er i størrelsesorden 10^{22} protoner per cm^3 i levende biologisk materialet, er denne nettomagnetiseringen målbar.

Protoner som er utsatt for et eksternt magnetisk felt vil som nevnt bli tvunget til å innta én av to mulige orienteringer. Imidlertid er det viktig å merke seg at disse protonene ikke vil ligge stille, men beveger seg på en unik måte kalt presesjon. Per definisjon er presesjon en sirkulær bevegelse av rotasjonsaksen til et roterende legeme rundt en annen stasjonær akse. Denne bevegelsen forårsakes av applikasjonen av et dreiemoment i presesjonsretningen. Vekselvirkningen mellom protonets spinn og det magnetiske feltet frembringer dette dreiemomentet, som resulterer i at protonets magnetiske moment preseserer rundt feltretningsens stasjonære akse. Dette er illustrert i figur 2-4.



Figur 2-4: Geometrisk illustrasjon av presesjonen til det magnetiske momentet, μ , rundt et magnetfeltet, B_0 .

Presesjon er en klassisk beskrivelse av den kvantemekaniske proton spinn bevegelsen. Denne bruken av klassisk fysikk kan forsvares ved å se på en enkel, men viktig, relasjon mellom presesjon og energidifferansen illustrert i figur 2-2 og 2-3. Differansen mellom de to tilgjengelige tilstandene er gitt ved $\Delta\varepsilon = \gamma\hbar B$. Fra dette forteller De Broglies bølgeligning at frekvensen assosiert med denne energien er gitt ved:

$$\Delta\varepsilon = \hbar\omega \quad (2-4)$$

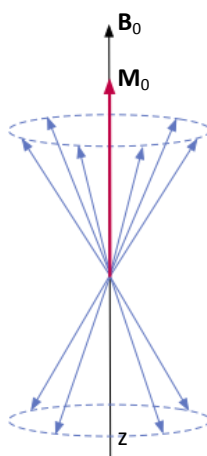
og at presesjonsfrekvensen kan beskrives ved:

$$\hbar\omega_0 = \gamma\hbar B_0 \quad (2-5)$$

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (2-6)$$

Ligningen formuleres med indeks 0 for å indikere at dette er den såkalte Larmor frekvensen, eller resonansfrekvens, og det anvendte eksterne magnetfeltet B_0 . Ligningen kalles også Larmorligningen, etter den irske fysikeren og matematikeren Joseph Larmor. Med de magnetfeltene som brukes i dagens tomografer, vil hydrogenkjernenes presesjonsfrekvens ligge i samme frekvensområde som radiobølger (42,58 MHz ved 1 tesla).

I et system med flere protoner som er utsatt for et eksternt magnetfelt, B_0 , vil disse som nevnt orientere seg enten parallelt eller anti-parallelt, med en noe høyere populasjon i den parallelle retningen. I tillegg vil hver og en av disse preseserer med en gitt vinkel relativt til retningen av det eksterne feltet. Til tross for dette vil nettomagnetiseringen til et system i ro alltid peke i samme retning som B_0 -feltet. Årsaken til dette er at protonene roterer med helt vilkårlig fase, altså tilfeldig plassert rundt B_0 -feltet. Summerer en opp alle komponentene fra de forskjellige protonenes magnetfelt og retning, vil dette resultere i en nettomagnetisering med retning lik det eksterne magnetfeltet. Dette illustreres i figur 2-5, hvor nettomagnetiseringen fremvises som en magnetiseringsvektor, \mathbf{M}_0 .



Figur2- 5: Presesjon i et spinn system. Spinnene liggende parallelt eller anti-parallelt vil rotere rundt B_0 -feltet med vilkårlig fase. Nettomagnetiseringen, som er summen av alle komponenter, vil derav orientere seg parallelt med retningen av det eksterne magnetfeltet.

For praktiske årsaker kalles retningen til det eksterne feltet z-retningen. I forbindelse med protonenes presesjonsbevegelse og frekvens kreves det en introduksjon av noen svært elementære konsepter som er med på å beskrive disse mekanismene.

2.3 Bloch ligningen og eksitasjon

Magnetisk resonans er en kvantemekanisk prosess, og bør dermed behandles på basis av dette. Imidlertid er koblingen av kjernespinne gjensidig og svak med det omliggende materialet, noe som tillater en klassisk beskrivelse av fenomenet.

2.3.1 Bloch ligningen

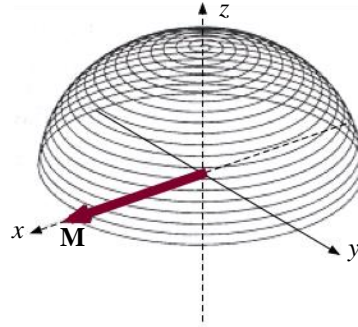
En kan med god validitet si at oppførselen til magnetiseringsvektoren, som et resultat av magnetiske vekselvirkninger, generelt kan beskrives klassisk ved den såkalte Bloch ligningen:

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B}) \quad (2-7)$$

\mathbf{M} representerer systemets magnetiseringsvektor og \mathbf{B} den magnetiske feltstyrken. Vektorproduktet, $\mathbf{M} \times \mathbf{B}$ er igjen en vektor som ligger perpendikulært med både \mathbf{M} og \mathbf{B} , og som har en amplitude gitt ved $|\mathbf{M}| |\mathbf{B}| \sin \alpha$, hvor α er vinkelen mellom \mathbf{M} og \mathbf{B} . Bloch ligningen forteller at vektoren $d\mathbf{M}/dt$ alltid er orientert perpendikulært med planet utstrekt av \mathbf{B} og \mathbf{M} . Eller sagt på en mer gjenkjennelig måte, magnetiseringsvektoren preseserer rundt retningen av det magnetiske feltet. Det er imidlertid viktig å merke seg at et spinnsystem i termisk likevekt alltid vil besitte en magnetiseringsvektor som peker i retning av hoved-magnetfeltet, z-retningen. Amplituden av magnetiseringsvektoren i z-retning betegnes M_z .

2.3.2 Eksitasjon

Det er systemets nettomagnetisering, representert med magnetiseringsvektoren \mathbf{M} , som gir opphav til MR-signalet, og deteksjonen av denne er essensen som former et MR-bilde. Men for å oppdrive noen som helst informasjon vedrørende \mathbf{M} , kreves det en bevegelse av x - og y -komponentene til magnetiseringsvektoren. Dette betyr at \mathbf{M} på en eller annen måte må flyttes fra sin likevektsorientering parallelt med \mathbf{B} , og videre oscillere i tid for så å indusere en målbar strøm i en spole plassert perpendikulært på z-retningen. I dagens praktiske MR-systemer gjøres dette ved å anvende et sekundært magnetfelt, \mathbf{B}_1 , perpendikulært på det eksterne hovedfeltet, \mathbf{B}_0 . Det sekundære magnetfeltet genereres gjennom induksjon av radiobølger som transmitteres via en spole liggende i det transversale planet (xy-planet). Dette kalles også en RF-puls eller eksitasjonspuls. Når frekvensen til dette feltet korresponderer med presesjonsfrekvensen, eller Larmorfrekvensen til protonene, vil disse få tilført energi og eksiteres. Eksitasjon vil si en modifisering av protonenes energinivå og spinnfase, og i et kvantemekanisk nivå vil det si at protonene hopper fra et lavere til et høyere energinivå, fra en parallell til en anti-parallell orientering. Konsekvensen av dette er at magnetiseringsvektoren flippes fra sin likevektsorientering i z-retningen og ned i det transversale planet. Dette skjer i en spiral bevegelse pga. magnetiseringens kontinuerlige presesjon rundt det eksterne hovedfeltet. Dette illustreres i figur 2-6.



Figur2- 6: Magnetiseringsvektorens bevegelse under en eksitasjonspuls. Som figuren viser vil dette skje med en spiralbevegelse sett fra laboratoriets referansesystem. Dette eksempelet viser en eksitasjon som roterer magnetiseringsvektoren 90° ned i xy-planet.

Bevegelsen til magnetiseringsvektoren med tilstedeværelsen av både \mathbf{B}_0 og \mathbf{B}_1 kan nå beskrives ved:

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \mathbf{M} \times (\mathbf{B}_0 \times \mathbf{B}_1) \quad (2-8)$$

Dersom frekvensen til \mathbf{B}_1 -feltet tilsvarer Larmorfrekvensen, dvs. $\omega = \omega_0$, har en at:

$$\omega = \omega_0 = \gamma B_0 \quad (2-9)$$

og videre at:

$$\mathbf{B}_{eff} = \mathbf{B}_1 \quad (2-10)$$

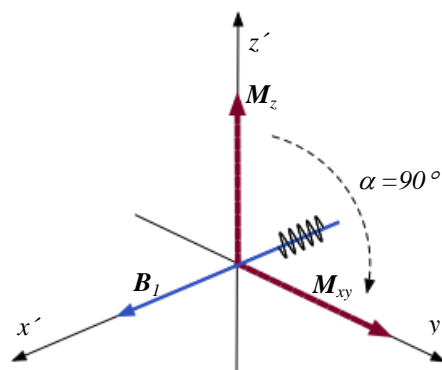
Konkretiseres dette med ord ser en at det effektive magnetiske feltet, som oppleves av protonene, kun består av det sekundære \mathbf{B}_1 -feltet. Over tid kan vekselvirkningen mellom det roterende feltet og spinnene neglisjeres, og konsekvensen av å anvende RF-feltet, \mathbf{B}_1 , vil da være en presesjon av nettomagnetiseringen, \mathbf{M} , med en vinkelfrekvensen:

$$\omega_1 = -\gamma \mathbf{B}_1 \quad (2-11)$$

Et \mathbf{B}_1 -felt som er anvendt ved resonans i en bestemt tid kalles en "RF-puls". Dersom en antar at RF-pulsen kobles inn i retningen av x med en konstant verdi B_1 over et tidsintervall t_r , vil \mathbf{M} roteres med en vinkel α relativt til z -aksen ned i det transversale planet. Denne vinkelen kalles RF-pulsens "flipp-vinkel" og er gitt ved:

$$\alpha = \gamma \mathbf{B}_1 t_r = \omega_1 t_r \quad (2-12)$$

RF-pulsen navngis ofte etter hvor mange grader \mathbf{M} roteres ned i det transversale planet. For eksempel, en RF-puls som flipper nettomagnetiseringen med 90 grader relativt til z -aksen kalles en 90° RF-puls, eller bare 90°-puls. Dette er illustrert i figur 2-7. 90°-pulsen er her et eksempel, og i dagens moderne puls-sekvenser benyttes det mange ulike flipp-vinkler og kombinasjoner av disse. Verdt å nevne er den såkalte 180°-puls som inverterer magnetiseringen og anvendes i kombinasjon med 90°-puls i såkalte spinn ekko (SE) sekvenser.

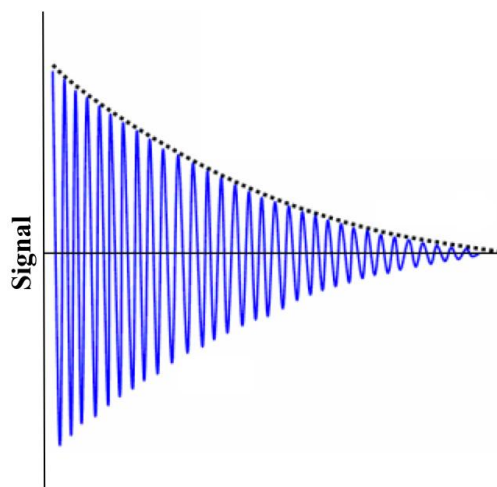


Figur 2-7: En 90° RF-puls eksiterer spinnsystemet, og roterer magnetiseringsvektoren 90° ned i det transversale planet. Her er eksiteringen observert i det roterende referansesystemet.

Etter applikasjonen av en RF-puls vil som nevnt magnetiseringsvektoren flippes ned mot det transversale planet slik at det oppstår en transversal magnetiseringskomponent, M_{xy} . Sammen med den longitudinale magnetiseringskomponenten, M_z , vil denne nå representere den totale nettomagnetiseringen til systemet. Den transversale magnetiseringskomponenten vil gjøre det mulig å detektere tilstedeværelsen av magnetiseringen som da oscillerer rundt det eksterne hovedfeltet, og vil indusere en strøm i enhver spole plassert strategisk relativt til komponentens bevegelse. De fysiske prinsippene for deteksjon av MR-signalet er utledet ved Faradays lov for elektromagnetisk induksjon. Denne sier at en elektromotorisk kraft (emf) vil genereres i en spole gjennom forandring i dens magnetiske fluksmiljø:

$$emf = -\frac{d\Phi}{dt} \quad (2-13)$$

Her representerer Φ fluksen gjennom spolen. Den tidsavhengige formen av dette signalet bærer med seg all informasjonen som etter hvert transformeres til å danne systemets MR-bilde. Dette signalet kalles "*free induction decay*" (FID). Et typisk FID-signal som observeres etter anvendelsen av en eksitasjonspuls er illustrert i figur 2-8. Utrykket "*decay*" refererer til det faktum at signalet raskt avtar på grunn av såkalte proton relaksasjonsprosesser, et emne som presenteres i neste delkapittel.



Figur 2-8: Typisk FID-signal observert etter applikasjonen av en eksitasjonspuls.

2.4 Relaksasjon

Anta at likevektsmagnetiseringen i et system blir forstyrret, for eksempel ved den temporale applikasjonen av en RF-puls. Tilstedeværelsen av det kontinuerlige eksterne magnetfeltet, B_0 , vil resultere i restituering av systemets magnetisering til likevekt gjennom prosesser som generelt refereres til som proton relaksasjon. Disse prosessene er et resultat av proton-vekselvirkninger og konsekvent veksling og tap av eksitasjonsenergien. Relaksasjon kombinerer to ulike mekanismer, disse appelleres til som:

- i. T_1 -relaksasjon, longitudinal relaksasjon eller spinn-gitter relaksasjon
- ii. T_2 -relaksasjon, transversal relaksasjon eller spinn-spinn relaksasjon

2.4.1 T_1 -relaksasjon

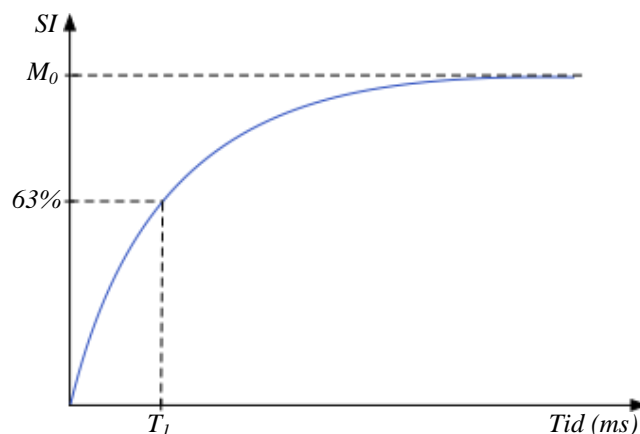
Longitudinal relaksasjon skyldes utveksling av et kvantum energi mellom eksiterte protoner og det omliggende "gitteret". Denne energiutvekslingen kan enten skje gjennom spontan emisjon eller stimulert emisjon. Imidlertid er kun stimulert emisjon viktig vedrørende MR-teknikken. Denne prosessen krever at protonene opplever et fluktuerende magnetisk felt som inneholder en frekvenskomponent lik eller tilnærmet lik Larmorfrekvensen. I et biologisk materiale vil slike varierende magnetfelt genereres av mange ulike prosesser, viktigst blant disse er dipol-dipol og kjemisk skift vekselvirkninger. Den makroskopiske effekten av denne energiutvekslingen er en gradvis reetablering av den longitudinale magnetiseringskomponenten, M_z . Raten av denne reetableringen kan beskrives ved tidsparameteren T_1 , og defineres som tiden det tar for den longitudinale magnetiseringen og returnere til 63 % av sin endelige verdi. Den inverse av relaksasjonstiden, $1/T_1$, refereres til som den longitudinale relaksasjonsraten, R_1 . Tidsparameteren T_1 spenner over flere tusen millisekunder for protoner i biologisk materiale, og vil karakterisere vevet som den representerer. Forskjeller i denne unike tidsparameteren mellom ulike vev gir opphav til bildekontrast ved bruk av puls-sekvenser som er sensitive til T_1 variasjon. Slike sekvenser kalles også T_1 -vektede sekvenser, hvor kort T_1 representeres ved en høyere signalintensitet (SI) enn ved lang T_1 .

Etter applikasjonen av en RF-puls vil den longitudinale magnetiseringen uttrykke en eksponential form som viser utviklingen fra den initiale verdien, $M_z(0)$, til likevektsverdien, M_0 . En illustrasjon av dette presenteres i figur 2-9. Denne relaksasjonsprosessen kan uttrykkes ved differensialligningen:

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{M_z - M_0}{T_1} \quad (2-14)$$

Dersom en antar at relaksasjonsprosessene kan neglisjeres under RF-eksitasjonen, noe som er akseptert da relaksasjonstiden vanligvis er lang sammenlignet med varigheten av RF-pulsen, kan effekten fra relaksasjonen på den longitudinale magnetiseringen utledes ved å løse ligning (2-14). Dette gir:

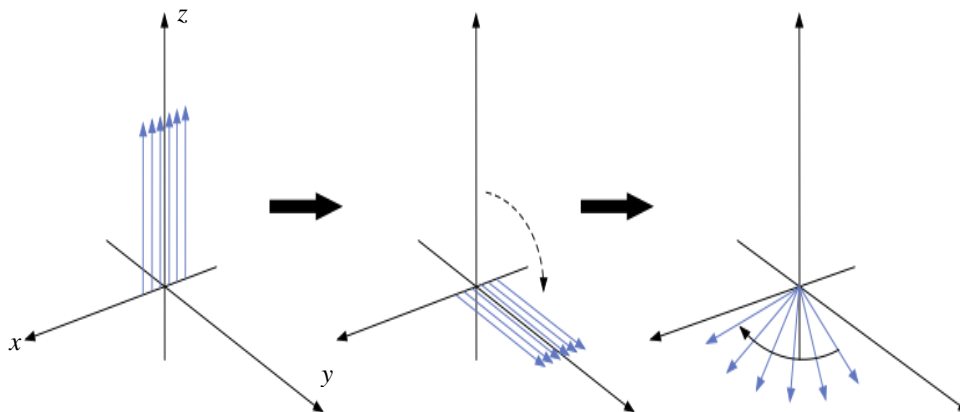
$$M_z(t) = M_z(0)e^{-t/T_1} + M_0(1 - e^{-t/T_1}) \quad (2-15)$$



Figur 2-9: Tilbakevekst av den longitudinale magnetiseringen etter applikasjonen av en eksitasjonspuls. Tilbakevekstraten beskrives av tidsparameteren T_1 .

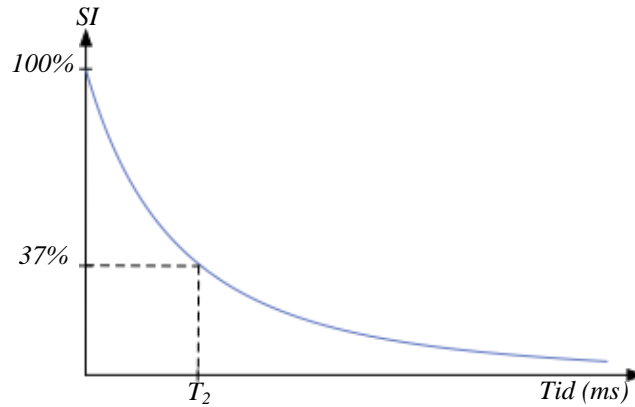
2.4.2 T_2 -relaksasjon

Transversal relaksasjon er et resultat som følge av at spinn mister sin fasekoherens. Ettersom spinn beveger seg sammen vil de oppleve lokale magnetfelt forårsaket av kombinasjonen mellom det anvendte hovedfeltet og felt som stammer fra deres nabospinn. Den makroskopiske feltinhomogeniteten dette tilsvarer, vil føre til ulik lokal presesjonsfrekvens, noe som igjen resulterer i at spinnene opplever et kumulativt tap av fasekoherens. Det vil si at spinnene temporalt bringes ut av fase. Siden den transversale magnetiseringsvektoren vil være lik summen av alle individuelle transversale komponenter, retning så vell som amplitude, vil denne reduseres som et resultat av protonenes inkohærens. En illustrasjon av denne mekanismen illustreres i figur 2-10.



Figur 2-10: Etter eksitasjonen av et spinnsystem, vil spinn i ulike posisjoner oppleve makroskopiske feltinhomogeniteter, forårsaket av det statiske feltet og lokale magnetfelt fra nabospinn. Dette fører til et kumulativt tap av fasekoherens.

Den transversale magnetiseringsreduksjonen beskrives i form av en eksponential kurve som karakteriseres av tidsparameteren T_2 . Denne er definert ved det tidspunktet hvor den transversale magnetiseringen har mistet 63 % av sin initiale verdi. Se figur 2-11 for illustrasjon. Den inverse av relaksasjonstiden, $1/T_2$, refereres til som den transversale relaksasjonsraten, R_2 .



Figur 2-11: Forfall av den transversale magnetiseringen, forårsaket av tap i fasekoherens, har formen som en negativ eksponential kurve. Graden av dette forfallet beskrives av tidsparameteren T_2 .

I likhet med T_1 er også T_2 vevs-spesifikk, da den vil bli særpregget av vevskomposisjonen og lokal feltinhomogenitet. T_2 er generelt lengre i væske enn i fast materie, og variasjoner av denne brukes defor ofte for å kartlegge vevs patologi da mange patologiske prosesser ofte er assosiert med forandring i vevets væskeinnhold.

I praksis finnes der en ytterligere faktor som bringer spinnene ut av fase, nemlig det eksterne feltets inhomogenitet. Denne aksessoriske reduksjonen av den transversale magnetiseringen karakteriseres ofte med en separat tidsparameter, T_2' . Den virkelige totale relaksasjonsraten, som betegnes R_2^* , er gitt som summen av den interne og den eksterne relaksasjonsraten:

$$R_2^* = R_2 + R_2' \quad (2-16)$$

Tilsvarende uttrykk for den totale relaksasjonstiden vil da være gitt ved:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (2-17)$$

Tapet av transversal magnetisering, som skyldes inhomogenitet i det eksterne feltet, vil imidlertid være mulig å gjenvinne. Dette kan gjøres ved å anvende en ytterligere puls, designet på en slik måte at spinnene gjenfremstiller sin fasekoherens, og dermed også de initiale faseforholdene som korresponderer med den initiale verdien av den longitudinale magnetiseringen. Denne prosessen er analog med dannelsen av et ekko, og teknikken refereres derav til som spinn ekko (SE). De indre T_2 tapene derimot, er ikke mulig å gjenvinne da disse skyldes lokale, tilfeldige og tidsavhengige feltvariasjoner.

Den transversale relaksasjonsprosessen kan med god nøyaktighet beskrives ved differensialligningene:

$$\frac{dM_x}{dt} = -\frac{M_x}{T_2} \quad \text{og} \quad \frac{dM_y}{dt} = -\frac{M_y}{T_2} \quad (2-18)$$

Ved å anta at relaksasjonsprosessene kan neglisjeres under RF-eksitasjonen, kan effekten fra relaksasjonen på den transversale magnetiseringen beskrives ved:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-t/T_2} \quad (2-19)$$

Ved å kombinere relaksasjonsprosessene, T_1 og T_2 , uttrykt ved differensialligningene (2-14) og (2-18), samt tilstedeværelsen av det eksterne magnetfeltet, kan magnetiseringens bevegelse nå beskrives ved vektorligningen:

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B}_0 + \frac{1}{T_1} (M_0 - M_z) \hat{z} - \frac{1}{T_2} \mathbf{M}_{xy} \quad (2-20)$$

Dette er igjen den empiriske Bloch ligningen, nå inklusiv relaksasjonsuttrykkene som beskriver magnetiseringens returnering til likevekt. Den transversale komponenten er gitt ved:

$$\mathbf{M}_{xy} = M_x \hat{x} + M_y \hat{y} \quad (2-21)$$

Teorien som ligger til grunn for MR-teknikken er svært omfattende og kan derfor ikke beskrives i detalj her. På grunnlag av dette er kun fundamentale prinsipper og hovedelement som er relevant for oppgaven og en dynamiske MR-avbildningen presentert i denne oppgaven. For en mer detaljert beskrivelse av de grunnleggende prinsippene, samt dannelsen av et MR-bilde vises det til bøkene *Magnetic Resonance Imaging* av Vlaardingerbroek og den Boer [8], samt *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design* av Haacke et al. [9].

Et enkelt MR-bilde blir ofte presentert som et aksialt snitt av avbildningsobjektet med en gitt snittykkelse. Snittarealet som inneholder regionen av interesse for avbildning refereres til som "Field Of View" (FOV), vanligvis definerer i mm^2 . Snittobjektet er igjen delt inn i volumelementer referert til som voxler. Disse vil representere en verdi i det tredimensjonale rommet som korresponderer med den effektive spinntettheten i volumelementet, eller mer gjenkjennelig, den totale magnetiseringsvektoren i volumelementet. Magnituden av denne vektoren vil, for hver voxel, bli fremvist som luminositeten av et punkt i det akkvirerte MR-bilde, og vil stå i forbindelse med voxelens posisjon i objektet. Disse respektive punktene kalles pixler og er bildeelementene som konstruerer det endelige MR-bilde. Imidlertid er det ikke selve spinntettheten i et volumelement som er av interesse når et objekt avbildes, men heller effekten relaksasjonsprosessene har på magnetiseringen i dette volumelementet. Det er nettopp disse effektene som gjør MR til en unike og svært informativ diagnostisk metode. For å best mulig utnytte disse effektene i avbildningsprosessen anvendes såkalte feltgradientene på en metodisk måte slik at disse effektene fremstår med optimal kontrast i det akkvirerte bildet. En slik systematisk anvendelse av feltgradienter, samt applikasjonen av en RF-puls, kalles puls-sekvenser og er presentert i neste delkapittel.

2.5 Puls-sekvenser

En puls-sekvens er definert som et forhåndsvalgt sett av RF-pulser, samt tidsintervallet mellom disse puslene, i konjunksjon med magnetiske feltgradienter, hvor hensikten er signalmottagelse med det formål å generere et MR-bilde. MR er en svært avansert bildeteknikk som setter store krav til apparaturen, noe som gjenspeiles i komposisjonen av puls-sekvenser. I de siste 30 årene har det imidlertid vært en

teknologisk innovasjon som har ledet til en stor forbedring i bildeklaritet og akkvisisjonstid. Som et resultat av denne fremmarsjen finnes der i dag flere hundre forskjellige puls-sekvenser. Uavhengig av hvilken sekvens som anvendes så er formålet dog det samme: å optimalisere signalet fra særskilte vev (bildekontrast) så raskt som mulig (akkvisisjonstid), samtidig som en begrenser bildeartefakter uten å affisere bildets "signal-til-støy" forhold (SNR).

Det finnes hovedsakelig to typer sekvensklasser, avhengig av hvordan det såkalte ekkoet registreres. Disse er:

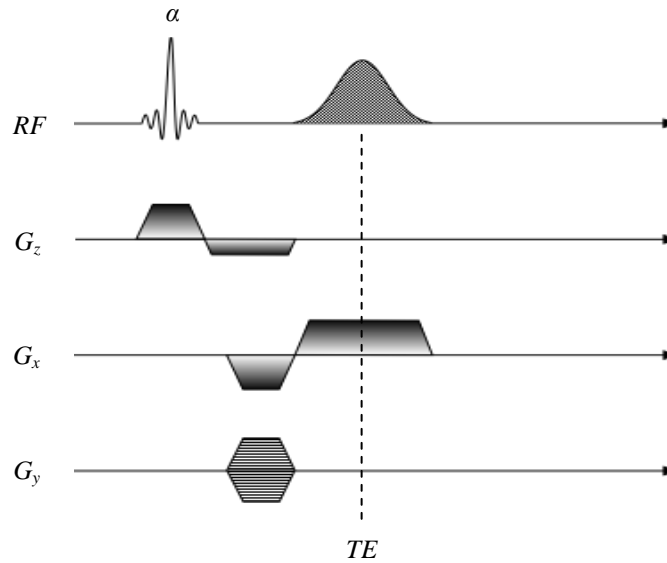
- i. Spinn Ekko sekvenser (SE)
- ii. Gradient Ekko sekvenser (GRE)

Mange variasjoner innenfor disse to klassene har blitt utviklet, især for å forbedre SNR og kontrasten mellom forskjellige vev samt å redusere akkvisisjonstiden, men også for å optimalisere sekvenser til de mange applikasjonsområdene i MR, deriblant dynamisk susceptibilitet og dynamisk kontrastforsterket avbildning. Fortrinnsvis er gradient ekko sekvenser presentert i denne oppgaven, da disse primær er anvendt i dette studiet.

2.5.1 Gradient Ekko sekvensen

En klassisk GRE-sekvens genererer et gradient ekko ved å anvende såkalte bipolare gradienterpulser mellom applikasjonen av suksessive eksitasjonspulser. Anvendelsen av disse bipolare gradientpulsene er primært det som skiller GRE-sekvensen fra en SE-sekvens, som anvender en 180° refokuseringspuls for å generere et spinn ekko. Det temporale diagrammet til en klassiske GRE-sekvens er skjematisk illustrert i figur 2-12. Eksitasjonspulsen som anvendes i en gradient ekko sekvens refereres til som en α -puls. Denne pulsen vil rotere magnetiseringen ned i det transversale planet med en flipp vinkel, α , normalt mellom 0° og 90° . Flippvinkelen bestemmer fraksjonen av magnetiseringen som roteres ned i det transversale planet, og derav også kvantiteten av magnetisering som er gjennværende langs den longitudinale retningen. Flippvinkelen samt magnetuden av den initielle longitudinale magnetiseringen vil primært bestemme bildekontrasten og signalet som produseres fra et gradient ekko. Etter eksitasjonen av spinnsystemet anvendes et sett med dipolare gradientpuls, som defaser og refaser spinnsystemet og dermed genererer et gradient ekko. Under første halvdel av den positive gradienten vil spinnene gjenfokuseres mot en topp amplitude, for så og faseforskyves i andre halvdel. Under den positive gradienten, også kalt utlesningsgradienten, vil data-akkvisisjon gjennomføres, resulterende i anskaffelsen av ekkosignalet. Tiden fra eksitasjonspulsen til toppen av ekkosignalet kalles for ekkotiden (TE), og tiden mellom de suksessive eksitasjonspulsene refereres til som sekvensens repetisjonstid (TR).

Anvendelsen av en lav α -eksitasjon resulterer i en raskere tilbakevekst av den initielle longitudinale magnetiseringen, noe som tillater en kortere TR mellom de suksessive eksitasjonspulsene. Samtidig vil anvendelsen av bipolare gradientpuls resultere i en kortere TE, sammenlignet med SE-sekvensen. Konsekvensen av disse tidsreduksjonene er følgelig en total reduisering i akkvisisjonstiden, noe som er selve hovedfordelen til GRE-sekvensen. Fraværet av SE-sekvensens refokuseringspuls gir imidlertid ulemper, da denne kompenserer for inhomogenitet i det eksterne magnetfeltet. Relaksasjonen ved en GRE-sekvens, forårsaket av statisk felt inhomogenitet, vil derav ikke reverseres og tapet av signal forårsakes av T_2^* -effekter.



Figur 2-12: Skjematisk illustrasjon av en klassisk gradient ekko sekvens. Under eksitasjonspulsen anvendes en såkalt snitt seleksjons gradient i systemets z-retning som definerer det eksiterte snittets tykkelse. Videre anvendes en ytterligere gradient i z-retningen med motsatt polaritet like etter snitt eksitasjonen. Dette gjøres for refokusere faseforskjellene i z-retningen innad i det eksiterte snittet resulterende fra den anvendte snitt seleksjons gradienten. Videre anvendes det dipolare gradientsettet sammen med en såkalt fasekode gradient for generering og utlesning av et gradient ekkosignal.

Signalkontrasten som anskaffes fra en GRE-sekvens er derfor T_2^* -vektet i stedet for T_2 -vektet (SE-sekvens), hvor $T_2^* < T_2$. På grunn av dette vil en GRE-sekvens være mer sensitiv for magnetisk susceptibilitetsartefakter, sammenlignet med SE-sekvenser.

I gradient ekko sekvenser kan reduksjonen av TR forårsake gjenværende transversal magnetisering ved repetisjon av et nytt TR-intervall. Dette kan håndteres enten ved å sørge for at $TR \gg T_2$, eller ved å aktivt utslette magnetiseringsvektoren. Det sistnevnte er det vanligste i GRE-sekvenser og gjennomføres hovedsakelig ved to metoder:

- Spolert GRE: Anvendelse av fasevarierende RF-puls (α -puls) og spoleringsgradienter, som forhindrer oppbygging av transversale magnetiseringen.
- Steady State GRE: Bevarer den gjenværende transversale magnetiseringen, som derav bidrar i signalet, men hvor det etableres en stabil tilstand etter et gitt antall TR-intervaller.

Signalintensiteten i en GRE-sekvens vil som nevnt være proporsjonal med den netto transversale magnetiseringen og er gitt ved:

$$\begin{aligned}
 SI_{GRE} &\propto M_T(TR, TE, \alpha) \\
 &= M_0 \frac{\sin(\alpha) (1 - e^{-TR/T_1})}{1 - e^{-TR/T_1} \cos(\alpha)} e^{-TE/T_2^*}
 \end{aligned} \tag{2-22}$$

Dette er signal-ligningen for en spolert GRE-sekvens. Som nevnt vil likevekts-magnetiseringsverdien variere som funksjon av flippvinkel. Fra ligning (2-22) kan en

observere at for en gitt T_1 og TR , vil det eksistere en flippvinkel som genererer en optimal signalstyrke. Denne flippvinkelen refereres til som Ernst vinkelen, α_e , etter den sveitsiske fysikeren Richard Ernst, og er gitt ved:

$$\cos(\alpha) = e^{-TR/T_1} \quad (2-23)$$

GRE-sekvensens kontrastegenskaper som funksjon av opptaksparametre kan da oppsummers som følger:

- i. **T_1 -vektet bilde:** Kort TR ($TR/T_1 \ll 1$) og kort TE kombinert med en stor flippvinkel.
- ii. **T_2^* -vektet bilde:** Lang TR ($TR/T_1 \approx 1$) og lang TE kombinert med en liten flippvinkel.

2.6 Kontrastmiddel for MRI

Tilstrekkelig kontrast for å skille mellom patologisk vev og normalvev er en nødvendig forutsetning for klinisk nytteverdi ved samtlige diagnostiske bildemodaliteter. MR har i utgangspunktet en svært god bløtvevskontrast, men denne kan forbedres ytterligere ved bruk av kontrastmidler (KM) som endrer relevante biofysiske egenskaper i vevet. Eksogene MR-kompatible KM ble introdusert allerede tidlig på 80-tallet, og brukes i dag ved en signifikant andel av ulike MR-undersøkelser. Selve kontrastmiddelet er ikke direkte synlig i et MR-bilde, men dens påvirkning på vevsspesifikke parametre vil i stor grad synliggjøres. Eksisterende kontrastmidler reduserer både T_1 , T_2 og T_2^* relaksasjonstidene i vevet. Dersom man oppnår en differensiert endring i relaksasjonsparametrene i patologisk vev versus normalvev kan både sensitivitet og spesifisitet for undersøkelsen økes.

2.6.1 Relaksivitet

Som diskutert tidligere vil varierende magnetiske felt, forårsaket av termisk bevegelse, indusere utveksling av spinnenergi med protoner i det omliggende gitteret (spinn-gitter relaksasjon, T_1). Disse varierende magnetfeltene forsterkes med tilstedeværelsen av paramagnetiske kontrastmidler, noe som akselererer relaksasjonsprosessen. En kan derav si at kontrastmiddelet opptrer som en katalysator for relaksasjonsraten R_1 , som igjen vil si at T_1 reduseres. I analogi med bildekontrast vil dette føre til en kontrastforsterkning i T_1 -vektede bilder. En antagelse som må tas høyde for er at alle vannmolekyler har lik tilgang til kontrastmiddelet. Dette refereres til som ”*fast exchange*” og er nødvendigvis ikke oppfylt nær kapillærveggene eller i voxler som inneholder mange rom avdelt av membraner. Endringen i den longitudinale relaksasjonsraten er lineær dersom betingelsen for *fast exchange* er oppfylt. Dersom $T_{1,0}$ representerer vevets virkelige T_1 og $T_1(C)$ er dens reduserte verdi, forårsaket av kontrastmiddelet, kan det vises at:

$$R_1(C) = \frac{1}{T_1(C)} = \frac{1}{T_{1,0}} + r_1 C \equiv R_{1,0} + r_1 C \quad (2-24)$$

hvor proporsjonalitetskonstanten r_1 kalles den longitudinale relaksiviteten, en egenskap tilhørende kontrastmiddelet avhengig av dets komposisjon.

I tillegg til dipolare relaksasjonseffekter som resulterer i en økt R_1 , vil kontrastmiddelet også øke relaksasjonsraten R_2 . Dette er en konsekvens av to T_2 -effekter: en dipolar T_2 -effekt tilsvarende T_1 -relaksiviteten, og en susceptibilitets-indusert T_2^* -effekt som har lang interaksjonsrekkevidde og som virker uavhengig av den dipolare relaksiviteten. Tilsvarende R_1 vil graden av økt transversal relaksasjonsrate, R_2 , også her være direkte proporsjonal med konsentrasjonen av kontrastmiddel:

$$R_2(C) = \frac{1}{T_2(C)} = \frac{1}{T_{2,0}} + r_2 C \equiv R_{2,0} + r_2 C \quad (2-25)$$

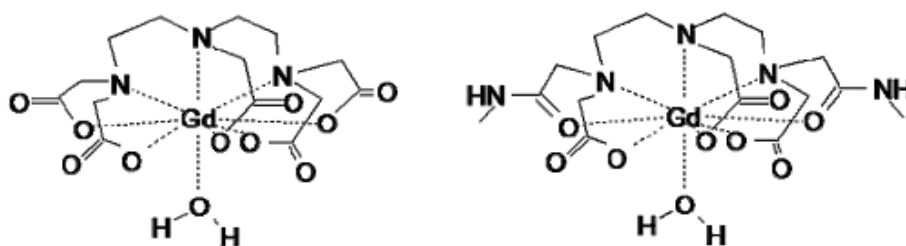
hvor r_2 representerer den transversale relaksiviteten til kontrastmiddelet. Denne effekten er vanligvis referert til som susceptibilitets-indusert relaksasjon. Merk at ligningene (2-24) og (2-25) antar et lineært forhold mellom kontrastmiddel konsentrasjon og økningen i relaksasjonsrate. Imidlertid viser praktiske tilfeller at dette ikke alltid er tilfellet. Tvert imot viser det seg at den såkalte "dose-signalresponsen", relativt til konsentrasjonen av kontrastmiddel, generelt sett er svært ikke-lineært, noe som igjen vil skape store problemer mht. kvantitative vurderinger av signalforsterkningen, forårsaket av kontrastmiddelet.

2.6.2 Kategorier av kontrastmiddel

Etter at kontrastmidler ble kommersielt tilgjengelig i 1988, har gadolinium (Gd) basert kontrastmidler vært det mest dominerende. Imidlertid finnes det i dag langt flere substanser som brukes avhengig av ønsket formål. De ulike kontrastmidlene kategoriseres med hensyn til magnetiske egenskaper, den dominerende effekten det har på signalintensiteten, samt dets biologiske distribusjon.

Basert på magnetiske egenskaper kategoriseres kontrastmidlene i to grupper, paramagnetiske og superparamagnetiske. Det mest vanlige i klinisk bruk er gadolinium (Gd^{3+}) som er et paramagnetisk metallion. Atomer eller molekyler av paramagnetiske metall har permanente magnetiske moment, forårsaket av spinnet til et uparet elektron i det ytre atomære/molekylære elektronorbitalet. På grunn av dette skapes det magnetiske dipoler når paramagnetiske metall utsettes for et magnetisk felt. Gadolinium disponerer hele syv uparede elektroner, hvor hvert av disse besitter et magnetisk moment som er ca. 700 ganger større enn for et proton. De paramagnetiske ionene induserer derfor svært store fluktuerende felt som oppleves av nærliggende protoner, og som dermed resulterer i en signifikant forsterkning av proton relaksasjonen. Som fritt ion er imidlertid gadolinium svært toksisk. Før klinisk bruk må derfor dette inkorporeres i en ligand som forhindrer gadolinium i å binde seg til endogene anioner. Bundet med liganden former dette et stabilt metall chelat som er den endelige substansen brukt ved kontrastforsterkende MR. De to mest vanlige kommersielle gadolinium chelatene er MagnevistTM Gd-DTPA og OmniscanTM Gd-DTPA-BMA. Den kjemiske strukturen av disse er illustrert i figur 2-13. Gd-basert kontrastmiddel viser en bi-eksponentiel kinetikk.

I tillegg finnes det superparamagnetiske kontrastmidler som er basert på vannuoppløslige jernoksidkrystaller som ofte refereres til som nanopartikler. Hver av disse nanopartiklene består av flere tusen paramagnetiske jern ioner. Det eksisterer i dag to typer kontrastmidler basert på jernoksid krystaller, SPIO ("SuperParamagnetic Iron Oxide") og USPIO ("Ultrasml SuperParamagnetiv Iron Oxide"). Superparamagnetiske kontrastmidler har sin dominerende effekt på T_2/T_2^* relaksasjon pga. deres store magnetiske moment.



Figur 2-13: Kjemisk struktur av de gadoliniumbaserte kontrastmidlene Magnevist™ Gd-DTPA (venstre) og Omniscan™ Gd-DTPA-BMA (høyre).

Den biologiske distribusjonen til et kontrastmiddel beskriver hvordan middelet distribueres i vevet etter en intravenøs administrasjon. Basert på dette kan kontrastmidlene kategoriseres i tre grupper:

- i. **ECF-KM** – Lite paramagnetisk kontrastmiddel som diffunderer fra plasmarommet og distribueres i det ekstravaskulære ekstracellulære rommet (EES). DCF-KM viser en bi-eksponentiel kinetikk med en halveringstid i vevdistribusjon på 3-5 minutt og halveringstid ved ekskresjon (via nyrene) på 50-60 minutt.
- ii. **Intravaskulær-KM** – Større molekylært kontrastmiddel som fører til en prohibitiv lekkasje, og som dermed forblir intravaskulær.
- iii. **Vevspesifikk-KM** – Spesialdesignet kontrastmiddel som akkumuleres i et forhåndsbestemt organ eller vevstype.

2.7 Dynamisk MR avbildning

Dynamisk MR-avbildning har gjennom flere studier vist seg å være en svært egnet metode for å studere fysiologiske faktorer assosiert med tumorangioginose. Flere studier har demonstrert at det dynamiske signalmønsteret, resulterende fra administrasjonen av et intravenøst kontrastmiddel, er prediktiv for tumor malignitet, og at tumorer generelt viser avvikende kontrastmiddeloppladning sammenlignet med normalvev [11 – 17]. Dette reflekterer underliggende fysiologiske faktorer assosiert med angioginose, da malignt vev generelt besitter en økt vaskularitet og en høyere endotel permeabilitet sammenlignet med normalvev og benign tumorvev.

2.7.1 Dynamisk kontrastforsterket MR

Dynamisk kontrastforsterkende MR (DCE-MRI) er en bildemodalitet for T1-vektet perfusjonsavbildning. DCE-MRI anvender en hurtig temporal avbildningsteknikk før, under og etter administrasjonen av et paramagnetisk kontrastmiddel. Formålet med denne teknikken er å følge kontrastmiddeldistribusjonen i det observerte vevet over tid. Kontrastmiddelet injiseres intravenøst i en perifer vene, hvorpå det fraktes med det vaskulære systemet til årenettverket i vevet som avbildes. Ved ankomst vil kontrastmiddelet straks begynne å lekke ut gjennom kapillærveggene og akkumulere i det ekstracellulære ekstravaskulære rommet (EES) ved en passiv diffusjonseffekt, drevet av differansen mellom kontrastkonsentrasjon over kapillærveggene (Ficks lov).

Ettersom kontrastkonsentrasjonen i plasmarommet avtar pga. lekkasje vil denne omsider være mindre enn konsentrasjonen i EES, resulterende i en utvasking av kontrastmiddel tilbake til plasmarommet. Nyreekskresjon vil føre til en kontinuerlig avtagning i plasmakonsentrasjon slik at utvaskingen fra EES til plasma vil fortsette helt til all kontrastmiddel er eliminert [18]. Lekkaseraten over kapillærveggene vil være avhengig av fysiologiske faktorer som kapillær permeabilitet, flateareal og perfusjon. Da endringen i MR-signalet antas å være proporsjonalt med kontrastmiddelkonsentrasjonen, vil den tidsavhengige signalintensitetskurven inneholde underliggende mekanismer som beskriver disse fysiologiske faktorene, samt organiseringen av årenettverket og volumfraksjonene i vevet av interesse [18, 19].

Den dynamiske sekvensen gjennomføres etter en preliminær anatomisk avbildning. Før administrasjon av kontrastmiddelet registreres et eller flere prekontrastbilder av objektet som brukes som referanse. Deretter registreres kontrastforsterkningsforløpet gjennom hurtig temporal avbildning, hvor tidsintervallet mellom hvert akkvirerte bilde bestemmer sekvensens temporale oppløsning. For å modellere den vev-spesifikke forandringen i relaksasjonsraten, forårsaket av den transiente effekten fra kontrastmiddelet, må en ha kjennskap til kontrastmiddel konsentrasjonen i hvert tidspunkt under bildesekvensen. For en kvalitativ tilnærming kan det være hensiktsmessig å konvertere signalintensitet til relative signalintensitet (RSI) [20 – 22]. Forholdet mellom kontrastmiddelkonsentrasjonen og den relative økningen i signalintensitet kan utledes fra Bloch ligningen [9] for enhver sekvens. Ved å anvende en spolert gradient ekko sekvens, og videre anta at kontrastmiddelet ikke har en effekt på protontettheten, samt at TE er tilstrekkelig kort slik at innflytelsen av T_2^* kan neglisjeres, så vil kontrastmiddelet påvirke signalintensiteten via dets effekt på T_1 alene. Ved å samtidig anvende en tilstrekkelig kort repetisjonstid vil relasjonen mellom signalintensitet og relaksiviteten, $1/T_1$, være tilnærmet lineær:

$$SI \approx \frac{g\rho TR}{T_1} \quad (2-26)$$

Ved å anta at signalintensiteten er proporsjonal med relaksiviteten, $1/T_1$, får en fra ligning (2-24) og (2-26) at:

$$\frac{S(t) - S(t_0)}{r_1\rho TR} \approx \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_{1,0}} \right) = r_1 C(t) \quad (2-27)$$

Divideres dette med prekontrast signalet får en:

$$RSI(t) = \frac{S(t) - S(t_0)}{S(t_0)} = r_1 T_{1,0} C(t) \quad (2-28)$$

Den relative signalintensiteten etter administrasjonen av et kontrastmiddel vil være direkte proporsjonal med kontrastmiddelkonsentrasjonen, spinn-gitter relaksiviteten til kontrastmiddelet samt den underliggende vevs-spesifikke T_1 -tiden. Denne tilnærmingen vil være unøyaktig når kontrastmiddelkonsentrasjonen blir for stor, og signalintensiteten vil da varieres ikke-lineært med konsentrasjonen. Dette vil imidlertid kun være gjeldende i det vaskulære systemet og ikke i lekkasjerommet. Som nevnt vil den relative signalintensiteten representere et kvalitativt mål for

kontrastmiddelkonsentrasjonen i vevet. Imidlertid kan ikke den absolutte kontrastmiddelkonsentrasjonen estimeres uten kunnskap om den vevs-spesifikke T_1 -tiden. I dette studiet er ikke kontrastmiddelkonsentrasjonen kvantifisert, men snarere hemodynamisk parametre under forutsetning av at relativ kontrastmiddelkonsentrasjon kan estimeres. Dette gjøres ved å anvende såkalte farmakokinetiske modeller, en teknikk som presenteres senere i kapittelet.

2.7.2 Dynamisk susceptibilitet kontrast MR

Dynamiske susceptibilitet kontrast MR (DSC-MRI) er en opptaksteknikk for T_2 - eller T_2^* -vektet perfusjonsavbildning i henholdsvis SE- eller GRE-sekvenser. På tilsvarende måte anvender denne metoden en hurtig repeterende avbildningsteknikk før og etter administrasjonen av et paramagnetisk kontrastmiddel for å følge kontrastmiddeldistribusjonen i det observerte vevet over tid. Imidlertid er effekten fra det kontrastmiddelet på disse relaksasjonstidene basert på andre mekanismer. Der signalforsterkningen på T_1 -vektede bilder kun observeres i områder som har direkte kontakt med kontrastmiddelet, vil reduksjonen i T_2^* -tidene, og derav et signaltap, være gjeldende over et langt større område. Dette skyldes signal defasing som er assosiert med de susceptibilitetsinduserte gradientene som omringer de paramagnetiske kontrastmidlene, som igjen resulterer i en større effektiv rekkevidde. T_1 - og T_2 -effektene kan betraktes som komplementære. I et volum hvor kontrastmiddelet antas en homogen distribusjon vil T_1 -effektene være dominerende da hele volumet har direkte tilgang til kontrastmiddelet. T_2^* -effekten vil imidlertid være svært lav da de induserte gradientene kan neglisjeres pga. den homogene distribusjonen av kontrastmiddelet. Tilsvarende, en ikke-homogen distribusjon av kontrastmiddelet vil gi begrenset T_1 -effekter (avhengig av kontrastmiddelets distribusjonsvolum i hver voxel) men generere en signifikant T_2^* -effekt [23].

På tilsvarende måte som ved DCE utføres DSC sekvensen ved å registrere et eller flere prekontrastbilder før administrasjon av kontrastmiddelet, etterfulgt av en hurtig temporal registrering av postkontrastbilder. Formålet er igjen å følge kontrastmiddeldistribusjonen i det observerte vevet over tid, og dets transiente effekt på den målte signalintensiteten. Den tidsavhengige signalintensitetskurven vil tilsvarende være modulert av endringer i den transversale relaksasjonsraten som funksjon av vevs-spesifikke fysiologiske faktorer. Vanligvis anvendes DSC-MRI ved cerebral perfusjonsavbildning, hvor fysiologisk informasjon utledes fra et konsept som refereres til som tracer kinetikk modellering. Denne metoden baseres på sentralvolumprinsippet som sier at blodvolumet (BV) i et gitt vev er lik den tilførte blodstrømmen (BF) multiplisert med den gjennomsnittlige transittiden (MTT):

$$BV = BF \cdot MTT \quad (2-29)$$

Sentralvolumprinsippet forutsetter en ren intravaskulær kontrastmiddeldistribusjon og kan derfor ikke direkte anvendes dersom blod-hjerne barrieren (BBB) er endret eller ødelagt, eller ved analyse av ikke-cerebrale organer. Ved en ekstravaskulær kontrastmiddeldistribusjon vil signalforsterkningen, forårsaket av T_1 -reduksjon, overskygge signaltapet som forårsakes av T_2^* -effekter [24]. En alternativ angrepsmetode for å unngå forurensingen fra T_1 signalforsterkning er å anvende en dobbelekk T_2^* -vektet sekvens, antatt en mono-eksponentiell signalendring som funksjon av ekkotid. På denne måten kan en direkte kvantifisere den transversale relaksasjonsraten, R_2^* , uten antagelser vedrørende T_1 :

$$\Delta R_2^*(t) = \frac{\ln\left(\frac{S_1(t)}{S_2(t)}\right) - \ln\left(\frac{S_{1,pre}}{S_{2,pre}}\right)}{TE_2 - TE_1} \quad (2-30)$$

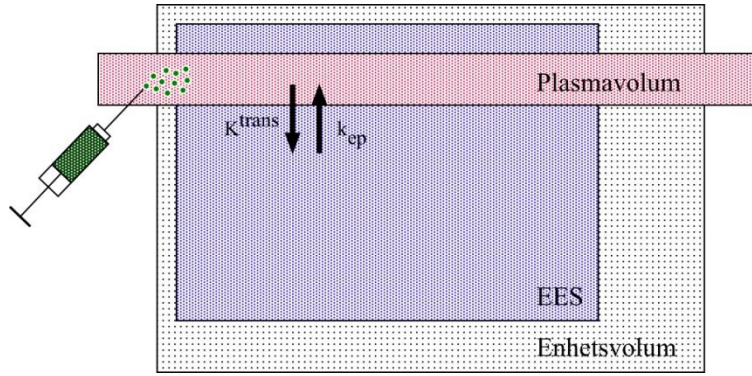
hvor $S_k(t)$ er signalintensiteten til ekko k ved tiden t , og $S_{k,pre}$ er den korresponderende signalintensiteten før administrasjon av kontrastmiddelet [47, 48]. En kvantifisering av de fysiologisk avhengige parametrene BV, BF og MTT krever i dette tilfellet en modifikasjon av kinetikk modellen for å inkludere bidraget fra kontrastmiddel lekkasje. Registreringen av to ekkosignal vil imidlertid innføre krav til sekvensens repetisjonstid, på bekostning av antall ervervede snitt samt den spatiale oppløsningen.

2.7.3 Farmakokinetisk teori

Farmakokinetikk er en kvantitativ beskrivelse av den tidsavhengige bevegelsen til et sporstoff i vev basert på matematiske modeller. Mange farmakokinetiske modeller har blitt beskrevet og anvendt for analyse av DCE-MRI data, og nesten alle anvender kurvetilpasning med det formålet å estimere de fysiologiske parametrene inkludert i den studerte modellen. Siden Gd-baserte kontrastmidler distribueres i det ekstravaskulære ekstracellulære rommet må den anvendte modellen ta hensyn til kontrastmiddelkonsentrasjonen i flere rom. Det er vanlig å representere en vevsstruktur med tre rom, det vaskulære plasmarommet, det ekstracellulære ekstravaskulære rommet (EES) og det totale intracellulære rommet [25]. Alle MR-kompatible kontrastmidler i klinisk bruk vil imidlertid ikke trenge inn i det intracellulære rommet. En farmakokinetisk to-roms modell vil derfor representere en god tilnærming for å beskrive kontrastmiddelkonsentrasjonen i vevet for hver voxel. Før en går videre og beskriver denne modellen i detalj kan det være hensiktsmessig å definere et enhetsvolum for vev, v_t , bestående av volumfraksjonene plasmavolum, v_p , ekstravaskulær ekstracellulær volum, v_e , og det intracellulære volumet. v_t vil her representere et delvolum av det observerte vevet.

Farmakokinetikken til kontrastmiddelet i en to-roms modell kan nå forløpsmessig beskrives slik: Kontrastmiddelet er initielt distribuert i det vaskulære plasmarommet, representert ved v_p . Gradvis diffunderer kontrastmiddelet gjennom kapillærveggene og inn i det ekstracellulære ekstravaskulære rommet, representert ved v_e . Hastighetsgraden for denne lekkasjen beskrives av den tidsavhengig volumoverføringskonstanten, K^{trans} , og er definert som overføringsraten fra plasmarommet til EES per v_t (min^{-1}). Akkumuleringen av kontrastmiddel i EES fører til et reversert konsentrasjonsforhold over kapillærveggene som resulterer i en utvasking av kontrastmiddelet. Hastighetsgraden av utvasking beskrives av ratekonstanten, k_{ep} , definert som overføringskonstanten mellom EES og plasmarommet per v_p (min^{-1}). Modellen antar en homogen distribusjon av kontrastmiddelet i hvert av rommene og at en "fast exchange" tilnærming er oppfylt. To-roms modellen er illustrert i figur 2-14. I normalt vev vil det vaskulære volumet representere en liten fraksjon av det totale enhetsvolumet og det kan derfor antas at kontrastmiddelkonsentrasjonen i enhetsvolumet, C_t , utelukkende stammer fra EES [26]:

$$C_t \approx v_e C_e \quad (2-31)$$



Figur 2-14: Farmakokinetisk to-roms modell. Modellerer transport av kontrastmiddel mellom plasmavolum og det ekstravaskulære ekstracellulære volumet (EES) i et enhetsvolum for vev.

hvor C_e er kontrastmiddelkonsentrasjonen i EES og v_e nå kan anses som det dimensjonsløse forholdet mellom volumet av enhetsvolumet og EES. Unntaket er høyt vaskulære vev hvor varierende bidrag fra kontrastmiddel i årenettverket kan observeres.

Overføringskonstanten, K^{trans} , og EES fraksjonsvolum, v_e , er relatert til vevets grunnleggende fysiologiske egenskaper, mens ratekonstanten, k_{ep} , er gitt som forholdet mellom overføringskonstanten og EES:

$$k_{ep} = \frac{K^{trans}}{v_e} \quad (2-32)$$

Denne ligningen sier at dersom det ikke finnes celler i enhetsvolumet, dvs. $v_e = 1$, så vil $k_{ep} = K^{trans}$.

I 1951 utviklet Kety en modell for blodstrømbegrenset sporstoffopptak i vev. Denne ble utviklet med det formålet å modellere gasstransport i lungene. Modellen representerer en generalisert kinetikk modell som senere har blitt modifisert av flere forskere, deriblant Tofts og Kermode i 1991 [26], for anvendelse ved DCE-MRI. Den tidsavhengige vevskonsentrasjonen av kontrastmiddel, C_t (mmol kontrastmiddel per enhetsvolum), antatt en permeabilitetsbegrenset konstant overføringsrate mellom plasmarommet og EES, kan uttrykkes ved differensialligningen [25]:

$$\frac{C_t(t)}{dt} = K^{trans} \left(C_p - \frac{C_t}{v_e} \right) = K^{trans} C_p - k_{ep} C_t \quad (2-33)$$

hvor C_p og C_t representerer konsentrasjonen av kontrastmiddel i hhv. plasmarommet og enhetsvolumet for vev. Løsningen av den tidsavhengige farmakokinetiske transportligningen (2-33), ved de initiale betingelsene at $C_p = C_t = 0$ ved $t = 0$, er:

$$C_t(t) = K^{trans} \int C_p(\tau) e^{-k_{ep}(t-\tau)} d\tau \quad (2-34)$$

K^{trans} representerer her stigningskoeffisienten for den initielle endringen i kontrastmiddelkonsentrasjonen, dvs. mengden kontrastmiddel om lekker ut i EES per tidsenhet, og k_{ep} representerer utvaskingsraten av kontrastmiddel fra EES til plasmarommet. Løsningen (2-34) er identisk med et foldingsintegral og det

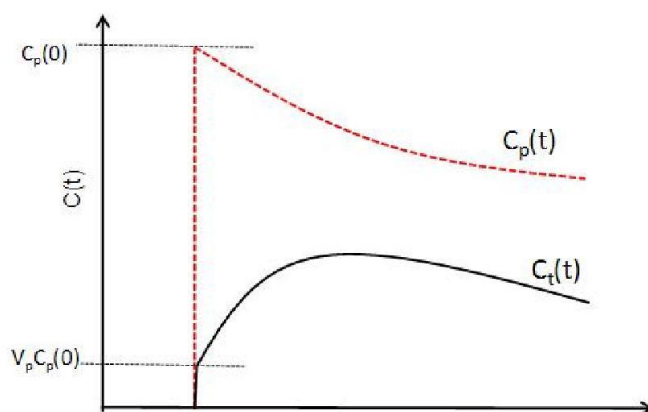
eksponentielle leddet, $\exp(-k_{ep} \cdot t)$, kan sees på som en responsfunksjon til kontrastmiddelkonsentrasjonen i plasmarommet.

For en kvantitativ estimering av kinetikkparametrene inkludert i to-roms modellen, er det nødvendig å måle og inkorporere det tidsavhengige kontrastforløpet i plasmarommet, $C_p(t)$, noe den generelle ro-roms modellen ikke beskriver. Dersom både plasmakonsentrasjonen og vevskonsentrasjonen kan estimeres temporalt, kan overføringskonstantene bestemmes ved en standard matematisk avfolding. I den originale modellen utledet av Tofts og Kermode i 1991 [26], ble den temporale plasmakonsentrasjonen teoretisk beskrevet ved en bi-eksponentiell kurve, som muliggjorde en analytisk løsning av $C_t(t)$. Imidlertid viste studier at den originale TK-modellen neglisjerer det vaskulære bidraget, som resulterer i en overestimering av overføringskonstanten, K^{trans} [27]. Senere studier har foreslått en mer allsidig tilnærming av plasmaledet, hvor det tidsavhengige kontrastforløpet i kapillærene, $C_p(t)$, relateres til en arteriell input funksjon (AIF) [46]. Dette innebærer registreringen av den tidsavhengige signalintensiteten i en arteriell åre, under anvendelsen av den dynamiske MR-serien, for så å konvertere den relativ dynamiske signalkurven til en dynamisk konsentrasjonskurve, forutsatt en tilnærmet lineær doserespons ved at "fast exchange" betingelsene er tilfredsstilt. Dette muliggjør en kvantitativ analyse av den farmakokinetiske to-roms modellen. Ved å inkludere bidraget fra den kapillære volumfraksjonen, v_p , er løsningen av transportligningen gitt ved:

$$C_t(t) = K^{trans} \int_0^t C_p(\tau) e^{-k_{ep}(t-\tau)} d\tau + v_p C_p(t) \quad (2-35)$$

Første ledd i foldingsintegralet (2-35) beskriver lekkasje av kontrastmiddel og det andre leddet beskriver den intravaskulære effekten.

Plasmakonsentrasjonen, representert ved AIF, kan imidlertid være svært vanskelig å måle pga. mangel av distinkte arterier i objektet, objektbevegelse i den dynamiske serien, samt for dårlig spatial oppløsning. Samtidig krever en løsning av foldingsintegralet at AIF er beskrevet. Som et forenklet alternativ kan en da anta at plasmakonsentrasjonen følger en bestemt temporal kurve. Avhengig av den temporale oppløsningen kan plasmakonsentrasjonen tilnærmes med en idealisert mono- eller bi-eksponentiell input funksjon, med en halveringstid lik eliminasjonshalveringstiden til kontrastmiddelet. En idealisert mono-eksponentiell input funksjon er illustrert i figur 2-14.



Figur 2-14: Idealisert mono-eksponentiell input funksjon $C_p(t)$. Det relative plasmavolumet er gitt ved den initiale step-økningen i vevets konsentrasjonskurve $C_t(t)$.

Dersom en modellerer plasmakonsentrasjonen som:

$$C_p(t) = C_p(t_0)e^{(-t/T_{1/2})} \quad (2-36)$$

hvor $T_{1/2}$ representerer halveringstiden for kontrastmiddel i plasma, får en at:

$$\frac{dC_t(t)}{dt} = K^{trans} C_p(t_0)e^{(-t/T_{1/2})} - k_{ep} C_t(t) \quad (2-37)$$

Dette er en ikke-homogen ligning med løsningen,

$$C_t(t) = \frac{K^{trans} C_p(t_0)}{T_{1/2} - k_{ep}} (e^{(-k_{ep} t)} - e^{(-t/T_{1/2})}) \quad (2-38)$$

forutsatt en lineær doserespons. Dersom $C_{p,0}$ og $T_{1/2}$ er antatt å være konstante, så kan overføringskonstantene estimeres ved å anvende standard ikke-lineære minste kvadrat kurvetilpassninger av de dynamiske dataene og den teoretiske idealiserte input kurven.

En oppsummering av uttrykk og parametere, sammen med korresponderende definisjoner og enheter, er gitt i tabell 2-1. Terminologien som er brukt følger konvensjonen beskrevet av Tofts et al. 1999 [25].

Symbol:	Definisjon:	Enhet:
EES	<i>Ekstracellulært Ekstravaskulært Rom</i>	<i>Ingen</i>
K^{trans}	<i>Volumoverføringskonstanten mellom plasmarom og EES</i>	<i>min⁻¹</i>
k_{ep}	<i>Ratekonstanten mellom EES og plasmarom</i>	<i>min⁻¹</i>
v_e	<i>EES volum per enhetsvolum vev</i>	<i>Ingen</i>
v_p	<i>Plasmavolum per enhetsvolum vev</i>	<i>Ingen</i>
C_e	<i>Kontrastmiddelkonsentrasjonen i EES</i>	<i>mmol</i>
C_p	<i>Kontrastmiddelkonsentrasjonen i arteriell blodplasma</i>	<i>mmol</i>
C_t	<i>Kontrastmiddelkonsentrasjonen i enhetsvolum vev</i>	<i>mmol</i>

Tabell 2-1: Forkortelser av farmakokinetiske variabler

Kapittel 3

Material og metoder

3.1 Introduksjon

Målet med dette studiet er å anvende en dynamisk dobbel-ekko sekvens med høy temporal oppløsning for å estimere en rekke kvantitative, kvalitative og deskriptive biomarkører. Basert på denne dynamiske bildeinformasjonen er det ønsket å utvikle statistiske modeller og analysestrategier for å identifisere de biomarkørene som best differensierer mellom maligne og benigne brystlesjoner.

De fleste brystlesjoner er heterogene av natur, og det er derfor avgjørende å ta hensyn til dette ved å studere små regioner av den definerte lesjonen. De forskjellige biomarkørene estimeres derfor ved en voxel-per-voxel metode i den tredimensjonale lesjonen. Bildebehandling og postprosessering av de dynamiske dataene er utelukkende utført i den FDA-godkjente software pakken nordicICE (*version 2.3.0, NordicNeuroLab, Bergen, Norge*).

Et fundamentalt emne under akkvisisjonen av dynamisk MR-data er kompromisset mellom spatial og temporal oppløsning. I dette studiet er det derfor utviklet en dedikert sekvensprotokoll hvor den dynamiske serien splittes i flere segmenter som alternerer mellom høy temporal og høy spatial oppløsning. Denne sekvensprotokollen er utviklet av Kjell-Inge Gjesdal (*Ph.D, Sunnmøre MR-klinikk, Ålesund, Norge*). Arbeidet i denne oppgaven ble basert på de høyt temporale segmentene av sekvensen som best beskriver de dynamiske egenskapene til den observerte regionen. I dette kapittelet presenteres den anvendte sekvensen og akkvisisjonen av dynamisk data, samt den anvendte bildeanalysen.

Statistiske analyser anvendes for å evaluere effekten de forskjellige biomarkørene har i overensstemmelse med det diagnostiske utfallet. Kvaliteten til en biomarkør er dens diagnostiske nøyaktighet for etablering eller ekskludering av tumor malignitet. Den statistiske analysen utføres i Excel (*Microsoft Corporation, versjon 12.0*) og den statistiske software pakken R (*R Foundation for Statistical Computing, versjon 2.10.0, Vienna, Østerrike*).

3.2 Pasientgrunnlag

Det pågående studiet er godkjent av den regionale etiske komité og har en ramme på 50 brystkreftpasienter, hvorav 25 er sannsynlig maligne og 25 er sannsynlig benigne.

Hos premenopausale kvinner kan markert kontrastopptak forekomme i normalt kjertelvev i den delen av menstruasjonssyklus hvor epitelproliferasjonen er mest tydelig. For å unngå problemer som følge av dette anbefales det at undersøkelsen blir utført mellom dag 5 og dag 15 av menstruasjonssyklus. Av samme årsak bør postmenopausale kvinner som får østrogensubstitusjonsbehandling seponere behandlingen en tid før undersøkelsen utføres. I denne studien tas dette hensyn til etter beste evne. I tilfeller med akutte pasienter er ikke dette alltid mulig.

Femti-to pasienter med 53 brystlesjoner gjennomgikk dynamiske MR-undersøkelser ved Stavanger Universitetssykehus. Undersøkelsene ble gjennomført i perioden Mars 2008 til August 2009. Pasientene ble rekruttert til MR-undersøkelse fra kliniske kollektiv (pasienter med symptomer, som regel detektert kul i brystet) og screening kollektiv (pasienter som undersøkes uten symptomer og innkalles til mammografi hvert 2 år, aldersgruppe mellom 50 og 70 år) basert på funn fra mammografi og ultralyd. Pasienter ble inkludert til en retrospektiv pasientgruppe på basis av et rom-oppfyllende lesjonskriterium (tredimensjonal solid lesjon). Andre

inkluderingskriterier var aldersgrensen 18 år, ingen kontraindikasjoner for MR etter kontrastinjeksjon, samt underskrift av samtykkeskjemaet. De rapporterte diagnosene ble konfirmert på basis av vevsprøve ervervet fra cytologi eller histologisk finnålsbiopsi. I tillegg ble alle pasienter med maligne funn operert.

Den retrospektive analysen inkluderte 40 pasienter med 41 verifiserte lesjoner tilhørende en av følgende grupper:

- Invasiv duktal karsinom: *n = 16 lesjoner*
- Fibroadenom: *n = 14 lesjoner*
- Invasiv lobular karsinoma: *n = 3 lesjoner*
- Papilloma: *n = 3 lesjoner*
- Musiøst karsinom: *n = 2 lesjoner*
- Benign phylloides: *n = 1 lesjoner*
- Tubulært adenom: *n = 1 lesjoner*
- Inflammatorisk karsinoma: *n = 1 lesjoner*

Totalt 12 pasienter ble ekskludert fra det retrospektive pasientgrunnlaget av ulike årsaker. Ekskluderingsgrunnlaget var: ingen synlig lesjon ved MR, endelig histologisk svar viste at lesjonen ikke var solid, bevegelsesartefakter, pasienter som ikke klarte å gjennomføre undersøkelsen og mislykket kontrastbolus.

I dette studiet analyseres brystlesjonene på basis av to grupperingsstrategier:

Grupperingsstrategi 1:

1. Benign (n = 19)
2. Malign (n = 22)

Grupperingsstrategi 2:

1. FA (n = 14)
2. IDC (n = 16)
3. Reliktbenign (n = 5)
4. Reliktmalign (n = 6)

Analyse på basis av grupperingsstrategi 2 utføres med hovedvekt på de to største gruppene, da reliktdiagnostikkene ikke er statistisk robuste. Pasientgrunnlaget er oppsummert i tabell 3-1.

	FA	Reliktbenign	IDC	Reliktmalign
Antall	14	5	16	6
	Benign		Malign	
Antall	19		22	

Tabell 3-1: Oppsummering av det retrospektive pasientgrunnlaget og de valgte grupperingsstrategiene.

En detaljert liste over alle pasientene som er inkludert i den retrospektive analysen med alder, histologi og tumorvolum er vedlagt i appendiks A.1.

3.3 Bestemmelse av tumorvolum

En farmakokinetisk analyse av tumorvev krever et veldefinert tumorvolum for å hindre bidrag fra omkringliggende normalvev. Eventuelle bidrag fra normalvevet kan resultere i feilestimering av de forskjellige biomarkørene i det totale tumorvolumet. Av denne årsaken er metoden for bestemmelse av tumorvolumet svært viktig. Det er i dag ingen standardisert metode for dette, men de fleste granskere definerer et volum som omslutter lesjonen, sett i en høy spatial kontrastforsterket bildeserie, og samtidig ekskluderer områder med nekrose og omkringliggende normalvev. Noen granskere anvender dataassistert tumor determinasjon, mens andre anvender en manuell tilegning av tumorvolumet. Ervervelse av hele tumorvolumet er fordelsaktig da dette kan gi et inntrykk av tumorheterogenitet, antatt en riktig anvendelse av statistikken.

I dette studiet ble en todimensjonal region av interesse (ROI) definert i hvert snitt som omfatter den aktuelle lesjonen. Dette arbeidet ble manuelt utført av en radiolog med god erfaring innen onkologi og MR-mammografi. Summen av en lesjons ROI-areal representerer lesjonens volum av interesse (VOI). Tumorvolumet ble definert på basis av en høy spatial kontrastforsterkende serie (THRIVE), noe som er fordelsaktig på grunn av den gode kontrasten, samt histologisk informasjon om reelt tumorvolum. Ved definisjon av tumorvolum bør tidligere bildeundersøkelser av brystet, som mammografi og ultralyd, være tilgjengelig.

Tumorvolumet defineres i nordicICE. Denne programvaren gir radiologen den nødvendige friheten til å manipulere bildene, og på denne måten tilegne seg det beste grunnlaget for å definere tumorvolumet presist. nordicICE lagrer det definerte tumorvolumet i et binært filformat som refereres til som en ROI-buffer. Denne deskriptive filen inneholder informasjon vedrørende volumets koordinater og hvilke ROI som er definert i de ulike snittene. ROI-bufferne som anvendes i dette studiet beskriver tumorinntegningen i hvert snitt som et polygon, en geometrisk figur som består av et antall rette linjer mellom like mange punkter i et plan. Volumets beliggenhet i objektet beskrives av koordinatene til polygonhjørnene, som korresponderende til lesjonens posisjon i MR-tomografen. Dette gjør det mulig å relatere tumorvolumet til andre bildeserier tilegnet i den ekvivalerende MR-undersøkelse.

3.4 Data innsamling

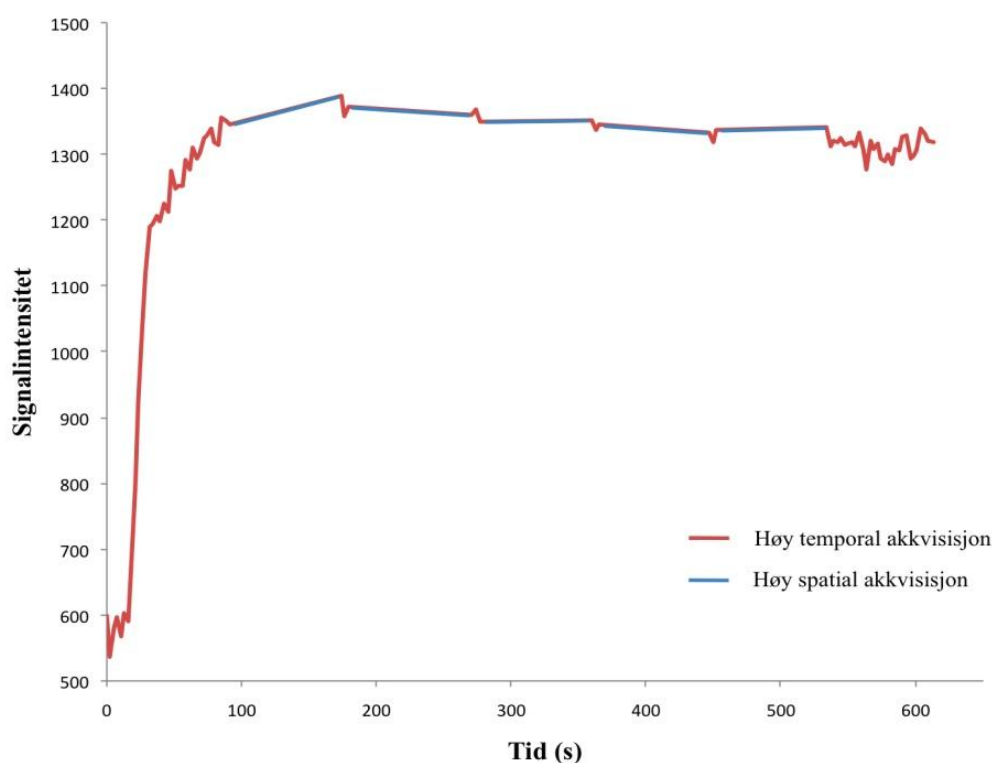
Pasientene plasseres i mageleie på pasientbordet med brystene plassert i en 7 kanals brystspole (*In Vivo*) med to skåler. På denne måten kan begge brystene undersøkes samtidig. Under den dynamiske MR-undersøkelsen er det svært viktig at pasienten ligger stille, da bevegelse vil føre til artefakter i de dynamiske dataene. Pasientbevegelse er generelt et stort problem under dynamisk MR-avbildning, noe som kan forsterkes dersom mageleie oppleves belastende eller ved pasienter med betydelig klaustrofobi. Under undersøkelsen komprimeres brystene minimalt, så stabilisering i form av skumgummiputer e.l. benyttes for å redusere bevegelsesartefaktene. Bevegelsesartefakter kan også reduseres av beroligende radiografer og kortere skanntider.

MR-undersøkelsene utføres på en 1,5 Tesla Philips Achieva tomograf (*Philips Medical Systems, Best, Nederland*) med NOVA magnefeltgradienter. Alle bildene erverves som aksiale snitt. For dette studiet er det utviklet en dedikert dynamisk

opptaksmetode som inneholder alternerende perioder med høy temporal oppløsning og høy spatial oppløsning under administrasjonen av et paramagnetisk kontrastmiddel. Dette er referert til som en dynamisk splitt strategi og er illustrert i figur 3-1. Den spatiale oppløsningen representerer sekvensens evne til å avbilde detaljer i bildeobjektet. Denne parameteren er svært essensielt når formålet med avbildningen er å evaluere små strukturer i objektet, også kalt morfologi. Sekvensens temporale oppløsning angir hvor hyppig et MR-bilde registreres, noe som er svært essensielt når formålet er å studere en dynamisk forandring i avbildningsobjektet.

Studiets bildeprotokoll inneholder en T_1 -vektet sekvens med høy spatial oppløsning (THRIVE) som anvendes for tumor identifisering og morfologisk evaluering, samt en T_1/T_2^* -vektet sekvens med høy temporal oppløsning og dobbelt-ekko opptak (Multi-ekko EPI) for dynamisk og farmakokinetisk evaluering. De to respektive sekvensene ble anvendt i en alternerende prosedyre før, under og etter administrasjonen av Gd-BOPTA, 0,2 mmol/kg kroppsvekt (*MultiHance, Milan, Italia*).

De registrerte MR-bildene lagres i et filformat kalt DICOM (*Digital Imaging and COmmunications in Medicine*) som er utviklet av NEMA (*National Electrical Manufacturers Association*). Dette er en filstandard som inneholder relevant informasjon om pasienten, avbildningsmetode med gitte sekvensparametere, bildedimensjoner, tidspunktet bildet er tatt og tekniske spesifikasjoner vedrørende MR-tomografen. I tillegg inneholder DICOM-formatet informasjon vedrørende pasientens posisjonering relativt til tomografens iso-center, noe som gjør det mulig å relatere posisjoner i pasienten mellom ulike bildeserier.



Figur 3-1: Dynamisk splitt strategi: Det dynamiske kontrastforløpet splittes opp av en høy temporal sekvens og en høy spatial sekvens. Den høye spatiale sekvensen anvendes også før administrasjon av kontrastmiddelet for tilegnelse av et referansebilde. I de første 90 sekundene anvendes utelukkende en høy temporal akkvisisjon, da denne delen av kurven inneholder svært betydningsfull informasjon for kommende analyser.

3.4.1 Multi-ekko EPI

EPI (Echo Planar Imaging) er den raskeste akkvisisjonsmetoden for MR (under 100ms/snitt). EPI-sekvensen er basert på en eksitasjonspuls, etterfulgt av en kontinuerlig signalakkvisisjon i form av et gradient ekkotog. Dette tillater anskaffelsen av det totale k-rommet (singel-shot EPI) eller deler av k-rommet (multi-shot EPI) i et TR-intervall, avhengig av hvilken EPI-faktor som anvendes. Denne parameteren brukes for å spesifisere antallet k-rom profiler som registreres per eksitasjon. For å danne gradient ekkotoget anvendes en kontinuerlig utlesningsgradient med positiv og negativ alternering. Sammen med korte fase-step leser disse ut én og én linje i k-rommet. Hvert fase-step, også kalt ”blipp”, bringer magnetiseringen til neste linje i k-rommet. Hovedmålet med denne sekvensen er å registrere bildene så raskt som mulig (høy tidsoppløsning). Dette optimaliseres på forskjellige måter. For det første reduseres antall fase-stepp som er nødvendig, da dette er direkte proporsjonal med skanntiden. Dette gjøres blant annet ved å bruke et rektangulært avbildningsfelt (FOV) som kun inneholder den anatomien som er ønsket. I tillegg anvendes en EPI-faktor og SENSE-faktor (SENSitivity Encoding). Merk at en høy EPI-faktor kan gi bildeartefakter i form av geometrisk forvrengning.

De høyt temporale bildeseriene er i dette studiet generert ved en 3-dimensjonal T_1 - og T_2^* -vektet multi-shot EPI-sekvens med et dobbelt ekko-system. Det første ekkoet genereres så raskt som mulig da det er ønsket en robust T_1 -vekting. Det andre ekkoet genereres senere i TR-intervallet for å avdekke T_2^* -relatert kontrastforandring. Bildene er ervervet med en repetisjonstid (TR) på 42 ms, ekko tidene (TE) 5,5 ms / 23 ms, en flippvinkel på 28° , voxelstørrelse = $1,69, \times 1,48 \times 4 \text{ mm}^3$, antall snitt lik 30 og en temporal oppløsning på 2,7 sekunder per bildevolum med totalt 77 dynamiske datapunkt. Samtidig ble en PROSET fett-suppresjon applisert sammen med en SENSE-faktor på 2,5 og en EPI-faktor på 9. Multi-ekko EPI-sekvensen er skjematisk illustrert med et pulsdigram figur 3-2.

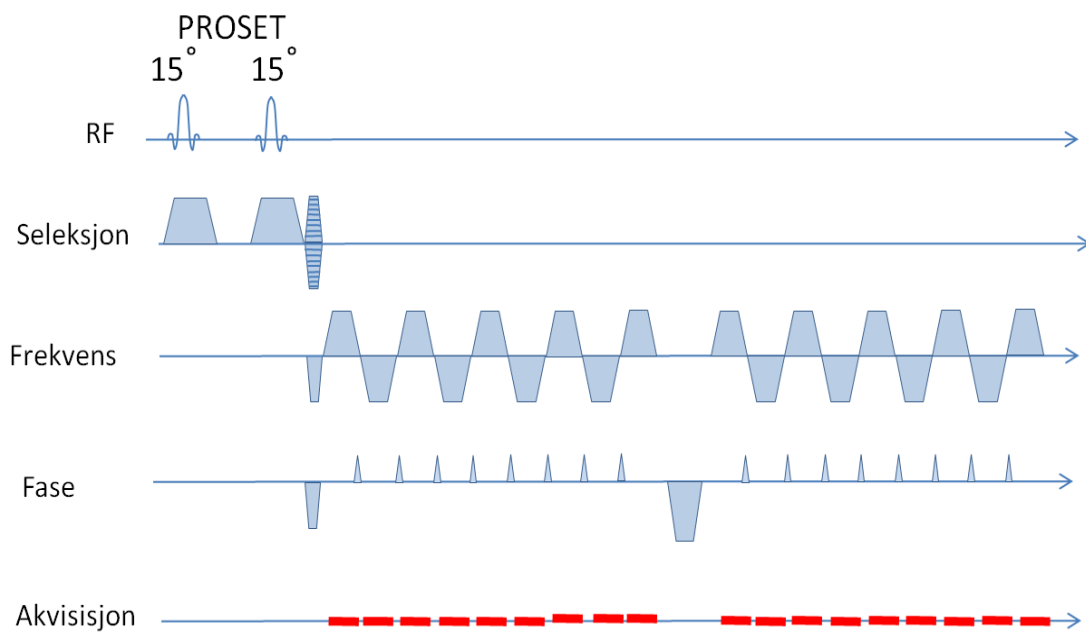
3.4.2 THRIVE

THRIVE-sekvensen (T_1 -weighted High Resolution Isotropic Volume Examination) er en spolert GRE-sekvens som er optimalisert for rask T_1 -vektet 3-dimensjonal avbildning. Denne sekvensen kombinerer SENSE, høy volumdekning og fett-suppresjon. THRIVE-sekvensen utføres med lav flippvinkel, kort TR og TE i en multi-shot modus. Formålet med denne sekvensen er å oppnå høy spatial oppløsning i MR-bildene. Eventuelle T_2 -forurensinger forhindres ved å fasemodulere RF-pulsen (RF-spoiling). Dette innebærer at magnetiseringen fra sekvensrepetisjon til sekvensrepetisjon flippes ned forskjellige steder i xy-planet.

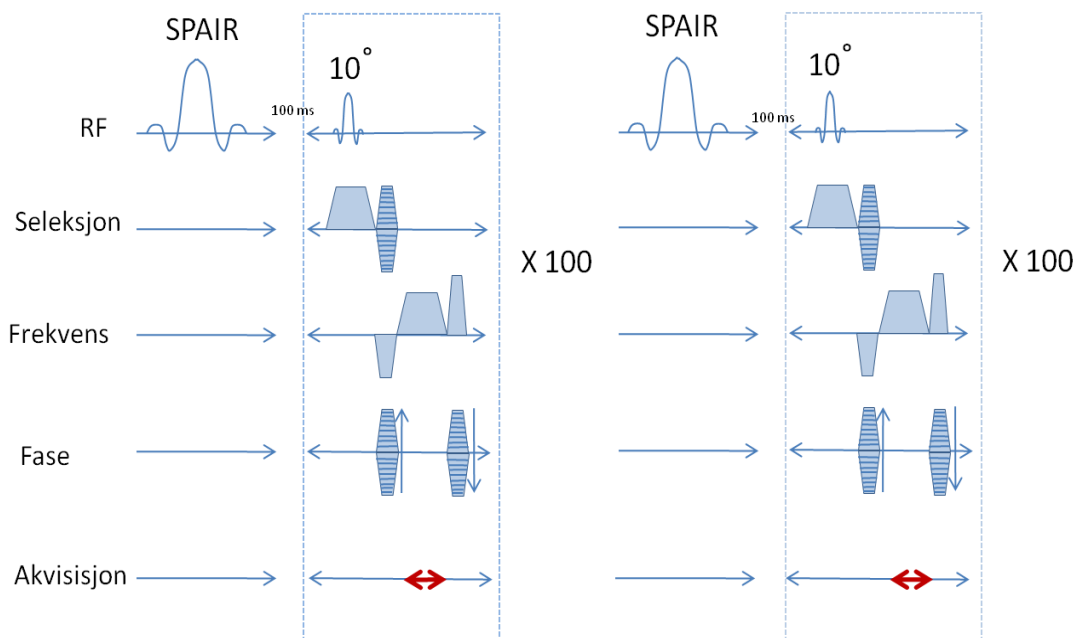
De høyt spatiale bildeseriene er i dette studiet generert med en repetisjonstid (TR) på 5,4 ms, ekkotid (TE) 2,7 ms, en flippvinkel på 10° , voxelstørrelse = $0,85, \times 0,85 \times 1,25 \text{ mm}^3$, antall snitt lik 125 og en temporal oppløsning på 63 sekunder. Samtidig brukes en spektral fett-suppresjon (SPAIR) og en SENSE-faktor på 2,5. THRIVE-sekvensen er skjematisk illustrert med et pulsdigram figur 3-3.

3.5 Analyse av dynamisk data

Kontrastforløpet som observeres fra en dynamisk bildeserie kan evalueres ved å enten analysere signalintensitetens forandringer med deskriptive parametre, og/eller med kvantitativ analyse av kontrastmiddelets dynamiske konsentrasjonsdistribusjon ved å



Figur 3-2: Pulsdiagram for multi-ekko EPI-sekvens



Figur 3-3: Pulsdiagram for THRIVE-sekvens

bruke farmakokinetiske modellparametre. Som et fellesbegrep kan en også referere til parametrene som deskriptive og kvantitative biomarkører. Totalt i dette studiet evalueres 10 forskjellige biomarkører som hver beskriver ulike egenskaper av kontrastforløpet. Disse egenskapene forklares i detaljer utover i det inneværende kapittelet. Samtlige biomarkører beregnes voxel-for-voxel, en metode som tar hensyn til tumor heterogenitet. Imidlertid er det viktig å merke seg at denne analysen antar null signifikant bevegelse av de individuelle voxelene. Avhengig av voxelstørrelsen, kan selv den minste fysiologiske bevegelse ha signifikant innflytelse på de estimerte biomarkørene. På grunnlag av dette er det svært viktig at de originale dynamiske bildeseriene grundig inspiseres for å identifisere eventuelle feilkilder som pasientbevegelse og bildeartefakter.

De forskjellige biomarkørene estimeres på basis av den dynamiske signalintensitetskurven i de individuelle voxelene i objektet som avbildes. Imidlertid ønsker en bare å estimere verdiene fra de voxelene som viser en kontrastforsterkning. Dette effektueres ved å applisere en nedre grense for inkludering av voxler, også kalt støygrense. Denne støygrensen bestemmes manuelt gjennom visuell inspeksjon av den dynamiske bildeserien til hver enkelt pasient. Voxler med en intensitetsverdi under den spesifiserte støygrensen vil da ekskluderes fra analysen. Med denne fremgangsmåten er det selvfølgelig svært viktig å sørge for at voxelene i det definerte tumorvolumet inkluderes i estimeringen. Samtidig gjennomføres en temporal utglatting av den dynamiske kurven ved anvendelsen av et lav-pass filter. Dette reduserer effekten av støy og tagger i den dynamiske kurven. En høy temporal utglatting vil imidlertid kunne redusere algoritmens evne til å detektere raske signalforandringer, men forbedrer kvaliteten til kurvetilpasningsprosesser signifikant. Det er derfor hensiktsmessig å finne en balansegang ved valg av temporal utglatting. I dette studiet spesifiseres en relativ filtreringsfaktor likt for alle pasienter.

3.5.1 Deskriptiv DCE-MRI analyse

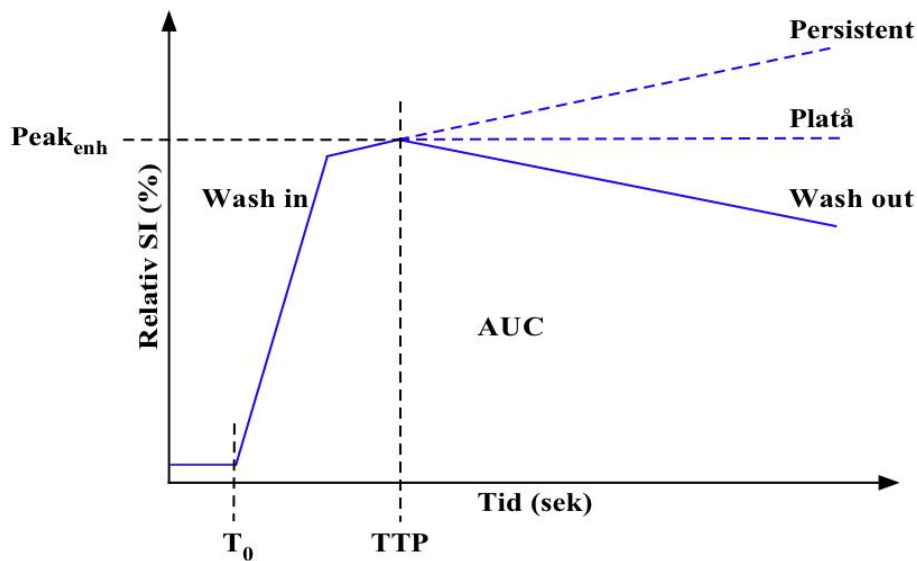
Dagens kliniske praksis vedrørende analyse av dynamiske data er å bruke deskriptive biomarkører som gir en enkel indirekte beskrivelse av underliggende fysiologiske faktorer. For å kunne sammenligne de forskjellige deskriptive biomarkørene mellom ulike pasienter er det viktig å definere kontrastmiddelets ankomsttid til tumorvevet. Dette utføres manuelt gjennom inspeksjon av lesjonenes dynamiske kurver, og definisjon av baselinebildenes rekkevidde. Ankomsttidspunktet defineres som T_0 , og er illustrert i figur 3-4. Samtidig kreves det at tidsintervallet mellom de ulike datapunktene, samt dataseriens temporale rekkevidder er lik for de ulike pasientene.

De deskriptive biomarkørene som evalueres i dette studiet er:

- Arealet under SI-kurven, AUC [31,32]
- Tid til maks forsterkning, TTP [33]
- Maks forsterkning, P_{enh} [34]
- Kurvens innhelling, Wash-in [32,35]
- Kurvens uthelling, Wash-out [36]

De forskjellige biomarkørene estimeres på basis av den relativ SI-forandring og illustreres i figur 3-4. Estimeringene fremstilles gjennom generering av parametriske kart, hvor pixelverdien representerer magnituden av de forskjellige biomarkørene.

Den relative SI-verdien ved et gitt tidspunkt vil kun representere et øyeblikksbilde av relativ kontrastmiddelkonsentrasjon i det korresponderende vevet. Ved biomarkøren AUC gis et bilde av systemets kontrastmiddeleksponering, eller



Figur 3-4: Skjematisk illustrasjon av en typisk temporal SI-kurve som følger etter administrasjonen av et kontrastmiddel. Fra figuren fremgår det hvordan kurvene karakteriseres i det aktuelle studiet. Ved det kasus hvor voxelkurven viser et platå eller persistent mønster i den sene postkontrastfasen estimerer wash-out verdien for den gjeldende voxelen til 0 (dvs. ingen utvasking).

rettere sagt, forandringen i relaksasjonsraten over tid. AUC estimeres ved å integrere den temporale SI-kurven:

$$AUC(t) = \int_0^t SI(t)dt \quad (3-1)$$

Videre estimeres biomarkøren TTP ved å måle tidsintervallet mellom kontrastmiddelets initiale ankomsttid og tidspunktet hvor maks kontrastforsterkning forekommer. Maks kontrastforsterkning, Pes_{enh} , som da inntreffer ved tid TTP, estimeres ved å måle den temporale SI-kurvens høyeste relative verdi som er kalkulert på basis av de individuelle voxelenes prekontrastverdi. Kontrastmiddelets innvasking observeres i tidsintervallet mellom kontrastmiddelets ankomsttid og TTP. Da TTP kan inntreffe sent i postkontrastfasen gjennom persistent kontrastopptak eller kurveartefakter, defineres innvaskintervallet manuelt ved visuell evaluering. Dette forsikrer at kurvens innhellingsverdi estimeres fra de riktige datapunktene. Wash-in estimeres gjennom en standard lineær regresjon på basis av de dynamiske datapunktene i det definerte innvaskintervallet, og er gitt som stigningstallet til regresjonslinjen. Videre estimeres kurvens uthelling, wash-out. Denne inntreffer i tidsintervallet mellom TTP og det siste temporale datapunktet. Wash-out estimeres på tilsvarende måte ved en standard lineær regresjon på basis av de dynamiske datapunktene i det aktuelle tidsintervallet, og er gitt som det absolutte stigningstallet til regresjonslinjen. For voxel-kurver som viser et platå eller persistent mønster i den sene postkontrastfasen, estimerer wash-out verdien for den gjeldende voxelen til 0 (dvs. ingen utvasking).

3.5.2 Kvantitativ og kvalitativ DCE-MRI analyse

Som tidligere nevnt vil kontrastforløpet observert ved DCE-MRI være avhengig av en rekke fysiologiske faktorer som vevsperfusjon, blodvolum, årenes fasong og størrelse,

endotel permeabilitet, endotelt overflateareal og størrelsen av det ekstracellulære ekstravaskulære rommet (EES). Den optimale analysen av dynamisk kontrastforsterkende data skal danne et grunnlag for å identifisere spesifikke kvantitative fysiologiske biomarkører som karakteriserer nettopp mikrovaskulariteten til vevet som observeres. Hovedfordelen med kvantifisering er evnen til å direkte sammenligne undersøkelser akkvirert periodisk av en gitt pasient, samt forskjellige pasienter undersøkt ved samme eller forskjellig undersøkelsessted.

I dette studiet analyseres de dynamiske kontrastforsterkende dataene med en modellbasert metode. Modellen som anvendes er to-roms modellen utviklet av Tofts et al. [25]. Denne modellen tillater kvantitative estimeringer av overføringskonstantene K^{trans} og k_{ep} , samt volumfraksjonene, v_p og v_e , under forutsetningen at en spesifikk arteriell input funksjon (AIF) er bestemt for hver pasient.

Bestemmelsen av en individuell AIF er ofte svært vanskelig, og feil i den målte AIF vil overføres til feil i de estimerte farmakokinetiske biomarkørene. På grunnlag av dette er det svært viktig at den målte AIF er pertentlig vurdert før den anvendes i analysen. I dette studiet bestemmes de individuelle AIF ved en halvautomatisk klyngeteknikk. Denne teknikken omfatter en algoritme som automatisk søker gjennom et aktuelt snitt etter pixelkurver som tilfredsstiller gitte kriterier vedrørende kurvens form (rask initial innvask, skarp topp, jevn kurve) og temporale betingelser (kontrastmiddelets ankomstid, tid til topp) [67]. AIF søket spesifiseres ved å definere et 3-dimensjonalt volum hvor arterielle voxlers eksistens er kjent. Det definerte søkevolumet inkluderer den indre thorakale arterien som forsørger brystvevet med ca. 60 % av det arterielle blodet. For hver pasient bestemmes AIF på basis av 20-30 pixelkurver fra 3 ulike snitt hvor et arterielt signal observeres. Samtlige pixelkurver evalueres visuelt, hvor signifikant avvikende enkeltkurver ekskluderes fra analysen. Den anvendte AIF er gitt som gjennomsnittet av de inkluderte pixelkurvene. Imidlertid er det viktig å merke at de arterielle pixelkurvene inneholder signal fra det totale blodvolumet, mens den anvendte modellen antar at signalet utelukkende er et bidrag fra plasmakonsentrasjonen av kontrastmiddelet. På grunn av dette skaleres det målte arterielle signalet i forhold til blodets hematokrittfaktor (Hct), slik at:

$$C_{AIF} = (1 - Hct)C_p \quad (3-2)$$

hvor hematokrittfaktoren er spesifisert til 0.4, og beskriver andelen av blodvolumet som er okkupert av røde blodlegemer. Denne faktoren kan variere mellom enkeltindivider, og da spesielt mellom kjønn, men i dette studiet settes den konstant for alle pasienter.

Når den endelige AIF er bestemt kan ligning (2-33) løses ved å bruke foldingsintegralet:

$$C_t(t) = K^{trans} \int_0^t C_p(\tau) e^{-(t-\tau)} d\tau + v_p C_p(t) \quad (3-3)$$

Dette er tidligere beskrevet i kapittel 2.7.3. Kontrastmiddelkonsentrasjonen, $C(t)$, kan som nevnt ikke måles direkte ved MR-avbildning, men ved å anta at forandringen i signalintensiteten er proporsjonal med kontrastmiddelkonsentrasjonen, med samme proporsjonalitetskonstant (relaksivitet) i både vev og plasma, vil en oppnå en kvantitativ tilnærming av de farmakokinetiske biomarkørene K^{trans} , k_{ep} , v_p og v_e .

Kvantitativ analyse forutsetter også kjennskap til vevstetthet (g/ml) og eventuelle vann-utvekslingseffekter i vevet.

I den anvendte modellen antas det at kontrastmiddelet ankommer de arterielle voxlene og vevet av interesse samtidig. I realiteten vil det imidlertid eksistere en forsinkelse mellom den registrerte AIF og kontrastmiddelets ankomstid til vevet. Magnituden av denne kontrastforsinkelsen (KF) vil være avhengig av beliggenheten til de målte arterielle voxlene relativt til vevet, samt fysiologiske faktorer som varierer mellom individuelle pasienter. Granskere har tidligere vist at avfoldingsmetoden kan være svært sensitiv for store KF i vevet [37], og at dette kan føre til estimeringsfeil i den farmakokinetiske analysen. I dette studiet korrigeres denne forsinkelsen manuelt hos samtlige pasienter ved å måle kontrastmiddelets ankomstid i den registrerte AIF og VOI, for så og bestemme kontrastforsinkelsen mellom disse. Registreringen av kontrastmiddelets forsinkede ankomstid illustreres i figur 3-5. De registrerte dataene for AIF og VOI tilpasses den målte KF, og de korrigerte signaldataene anvendes i den farmakokinetiske modellen.

KF mellom registrert AIF-signal og VOI-signal er en feilkilde som tidligere granskere har vært klar over, men som ikke korrigeres for i konvensjonell praksis. For å evaluere innflytelsen denne kontrastforsinkelsen har på de forskjellige farmakokinetiske biomarkørene, estimeres disse også uten KF-korrigerings. De forskjellige farmakokinetiske biomarkørene sammenlignes med og uten korrigerings av kontrastforsinkelse.

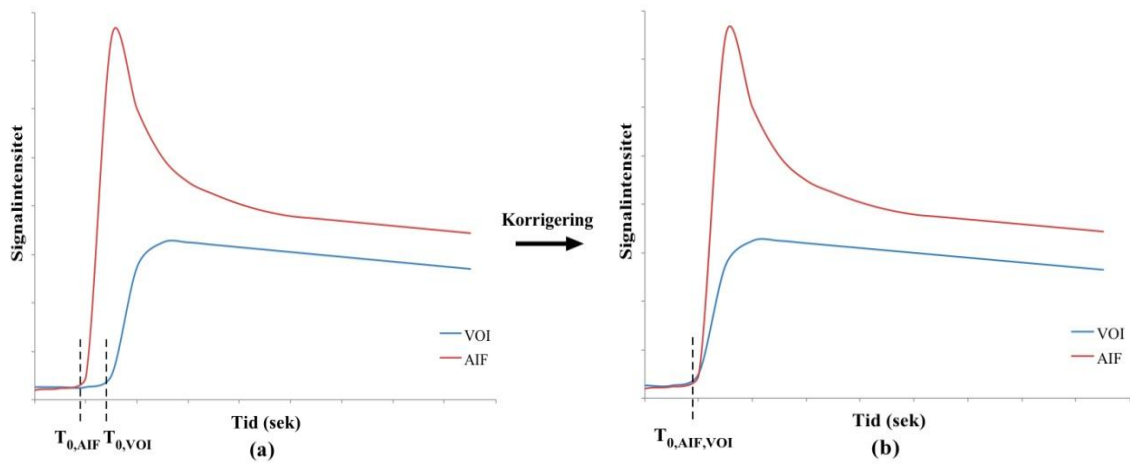
I tillegg til en individuell AIF spesifikasjon, utføres den farmakokinetiske analysen også på basis av en idealisert mono-eksponentiell AIF, noe som gir en kvalitativ beskrivelse av det observerte vevets farmakokinetiske egenskaper. Dette gjøres for å evaluere betydningen av en individuell AIF. Applikasjonen av en idealisert mono-eksponentiell AIF krever at sekvensens temporale oppløsning er lav relativt til likevektstiden til kontrastmiddelet i plasmarommet. Dette betyr at den temporale oppløsningen må være signifikant lavere enn tiden for kontrastmiddelets første passering i vevet som avbildes. Til tross for at den anvendte sekvensen har en temporal oppløsning på 2,7 sekund, er det ikke observert noen signifikant første passasje i vevet. Plasmakonsentrasjonskurven beskrives nå ved:

$$C_p(t) = C_p(t_0)e^{(-t/T_{1/2})} \quad (3-4)$$

Her vil $T_{1/2}$ representere plasmarommets halveringstid av kontrastmiddel. Ligning 2-37 kan nå løses ved å inkludere uttrykket for plasmakonsentrasjonen i foldingsintegralet:

$$C_t(t) = \frac{K^{trans} C_p(t_0)}{K_{el} - k_{ep}} \left(e^{(-k_{ep}(t-T_0))} - e^{(-K_{el}(t-T_0))} \right) + C_p(t_0)v_p e^{(-K_{el}(t-T_0))}, t \geq T_0 \quad (3-5)$$

K_{el} refereres til som eliminasjonsraten og er den inverse av plasmarommets halveringstid av kontrastmiddel, $1/T_{1/2}$. Ved å bestemme kontrastmiddelets halveringstid kan denne ligningen løses med hensyn til det målte DCE-signalet ved å bruke en ikke-lineær minste kvadrat metode (*NLLSQ*). Igjen antas en lineær relasjon mellom den målte signalforandringen og forandringen i kontrastmiddelkonsentrasjonen, eller rettere sagt, forandringen i den longitudinale relaksasjonsraten forårsaket av den transiente effekten fra kontrastmiddelet. Ligning



Figur 3-5: Registrering av kontrastforsinkelse mellom det målte AIF-signalet og VOI-signalet. (a) illustrerer det initiale forholdet hvor kontrastforsinkelsen visuelt måles og er gitt ved $T_{0,VOI} - T_{0,AIF}$. (b) illustrerer det korrigerte forholdet hvor kontrastmiddelets ankomst inntreffer samtidig i de arterielle voxlene og vevet av interesse.

(3-5) inneholder mange modellvariabler, noe som kan føre til urealistiske estimeringer av de farmakokinetiske biomarkørene. På grunn av dette tildeles utvalgte variabler en konstant verdi under kurvetilpassningen. Siden det er forutsett at avbildningen skjer i den initielle distribusjonsfase til kontrastmiddelet i vevet, er den primært følsom for kontrastmiddelets halveringstid i vevsdistribusjon. I dette studiet settes derfor $T_{1/2}$ til 5 minutt for alle pasienter. Samtidig settes $v_p = 0$ ved å anta at den intravaskulære fraksjonen i vevets enhetsvolum kan neglisjeres relativt til det totale enhetsvolumet, slik at $C_i(0) = 0$. På denne måten tillater metoden kvalitative estimeringer av overføringskonstantene K^{trans} og k_{ep} , samt estimering av volumfraksjonen v_e , under forutsetningen at en idealisert mono-eksponentiell AIF er brukt.

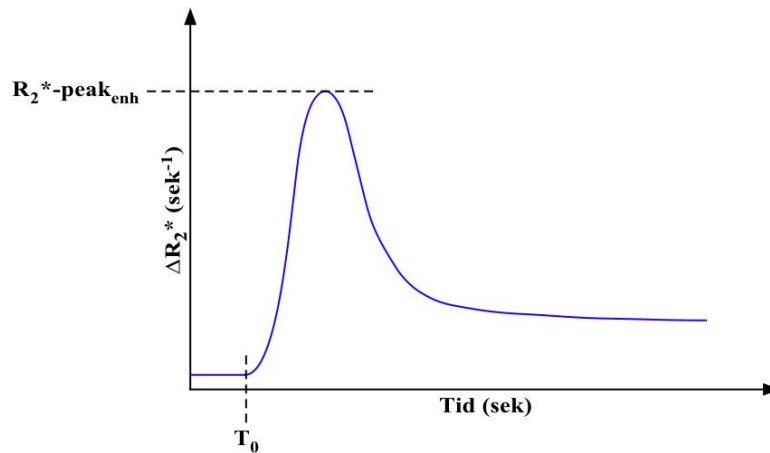
3.5.3 Kvantitativ DSC-MRI analyse

Som diskutert i kapittel 2.5.2 vil akkvisisjonen av et dobbelt ekko system tillate en kvantifisering av R_2^* uten antagelser vedrørende den underliggende T_1 . Forandringen i den temporale transversale relaksasjonsraten, ΔR_2^* , kalkuleres på basis av det målte DCE-signalet fra et dobbelt ekko system:

$$\Delta R_2^*(t) = \frac{\ln\left(\frac{S_1(t)}{S_2(t)}\right) - \ln\left(\frac{S_{1,pre}}{S_{2,pre}}\right)}{TE_2 - TE_1} \quad (3-6)$$

under forutsetning om en mono-eksponentiell avhengig signalforandring mellom de to ekkotidene. De respektive ekkoeene er akkvirert ved $TE_1 = 5.5$ ms og $TE_2 = 23$ ms. $S_1(t)$ og $S_2(t)$ i ligning (3-6) representerer signalintensiteten fra henholdsvis ekko 1 og ekko 2, mens $S_{1,pre}$ og $S_{2,pre}$ er den korresponderende signalintensiteten før kontrastadministrasjon. Figur 3-6 viser en typisk temporal R_2^* -kurve som følger etter administrasjonen av et kontrastmiddel. Ved å anvende ligning (3-6) på voxelnivå, genereres temporale bildeserier hvor pixelintensiteten i hvert snitt representerer den kvantitative transversale relaksasjonsraten.

Med det formål å differensiere mellom benigne og maligne brystlesjoner er det hensiktsmessig å evaluere de dynamiske R_2^* -kurvene ved å måle den temporale



Figur 3-6: Skjematisk illustrasjon av en typisk temporal ΔR_2^* -kurve som følger etter administrasjonen av et kontrastmiddel. Den dynamiske forandringen i R_2^* evalueres med den kvantitative biomarkøren $R_2^*\text{-peak}_{\text{enh}}$.

forandringen som observeres. Kontrastmiddelets temporale effekt på cancertevevets transversale relaksasjonsrate demonstrerer et raskt transient mønster. Det er derfor viktig å registrere denne trenden med en deskriptiv biomarkør. På bakgrunn av dette genereres parametriske kart hvor pixelintensiteten representerer absolutt maks R_2^* -forsterkning, $R_2^*\text{-peak}_{\text{enh}}$, som estimeres ved å måle R_2^* -kurvens høyeste absolute verdi, kalkulert på basis av de individuelle voxlenes prekontrastverdi. $R_2^*\text{-peak}_{\text{enh}}$ er illustrert i figur 3-6. Denne biomarkøren vil gjenspeile den intravaskulære effekten fra kontrastmiddelet i vevet. Det kan samtidig tenkes at andre målinger av den dynamiske R_2^* -kurven vil kunne være deskriptiv, som blant annet arealet under R_2^* -kurven. I dette studiet er imidlertid kun biomarkør $R_2^*\text{-peak}_{\text{enh}}$ som brukes for å beskrive den dynamiske R_2^* -kurven.

3.6 Forbedret diagnostisk prestasjon av DCE-MRI ved normalisering av farmakokinetiske biomarkører

Den anvendte modellbaserte analysen tillater en kvantitativ beskrivelse av det observerte vevets farmakokinetiske egenskaper, under forutsetning at en individuell AIF er beskrevet for hver pasient. Dette forutsetter at en distinkt arterie er inkludert i avbildningsfeltet (FOV). For å øke nøyaktigheten til den farmakokinetiske modellen er det hensiktsmessig at den anvendte AIF ekstraheres fra en arterie nær vevet av interesse. I dette studiet er den anvendte AIF etter beste evne målt fra den interne thorakale arterien, som forsørger brystvevet med ca. 60 % av det arterielle blodet. I tillegg krever en kvantitativ akkvisisjon av farmakokinetiske biomarkører en adekvat beskrivelse av den anvendte AIF. Dette kan kun oppnås ved å anvende sekvenser med tilstrekkelig temporal oppløsning for å detektere kontrastmiddelets ankomst og passasje i det arterielle system. Realiseringen av den nødvendige temporale oppløsningen vil gå på bekostning av sekvensens spatiale oppløsning, som igjen øker det dimensjonale kravet til de inkluderte arteriene. Som en følge av lav spatial oppløsning vil signalet i de arterielle voxlene affiseres av partiell volum effekt (PVE), som i praksis vil resultere i en underestimert amplitude. PVE, sammen med arteriens bevegelse i den dynamiske serien, inflow-effekter og flow-

artefakter vil bidra til å redusere AIF-kurvens nøyaktighet, og dermed øke usikkerheten av de estimerte biomarkørene.

En nøyaktig bestemmelse av AIF er ofte problematisk og representerer et aktivt felt innen forskningen. I dette studiet er det utviklet en metode for å redusere estimeringsfeil, som følge av en unøyaktig AIF-ekstraksjon, ved å normalisere de farmakokinetiske biomarkørene med tilsvarende verdier i normalt brystparenkym, som er antatt å ha normal vaskularitet og en konstant lekkasjekomponent. Parenkymregionen hvor den ”normale” farmakokinetikken ekstraheres er definert av radiolog. Hypotesen bak denne metoden er at eventuelle feil ved de farmakokinetiske markørverdiene i cancertev, forårsaket av en insuffisient AIF, også vil være gjeldende for markørverdiene i parenkymvev, da disse likeledes vil være skalert med den samme AIF. Ved å anvende en normaliseringsstrategi vil en estimere forholdet mellom farmakokinetikken i parenkymvev og cancertev. Eventuelle feil i den anvendte AIF vil utlignes i denne operasjonen, da denne feilen er gjeldende i begge vevstypene. Resultatet vil dermed representere det reelle farmakokinetiske forholdet mellom parenkymvev og cancertev, uavhengig av insuffisiensen til den ekstraherte AIF. Den normaliserte biomarkøren, $\beta_{kvotient}$, er generelt gitt ved:

$$\beta_{kvotient} = \frac{\beta_{cancer}}{\beta_{parenkym}} \quad (3-7)$$

Normaliseringsmetode er i dette studiet testet på den anvendte modellens fire kvantitative biomarkører K^{trans} , k_{ep} , v_e og v_p , som videre evalueres med hensyn til deres diagnostiske prestasjon.

3.7 Statistiske analyser

Statistikk er den matematiske vitenskapen bak innsamlingen, organiseringen og den fortolkende behandling av numerisk data relatert til en gruppe individer eller eksperiment. I dette studiet anvendes statistiske metoder for å evaluere informasjonen ervervet fra DCE-MRI og DSC-MRI, og de ulike biomarkørenes evne til å differensiere mellom benigne og maligne brystlesjoner. Ved å bruke statistiske metoder skal de forskjellige biomarkørenes prediktive evne sammenfattes og evalueres, med det formål å etablere multispektrale modeller for en økt diagnostisk nøyaktighet ved DCE-MR- og DSC-MR-mammografi.

Under estimering av biomarkører anvendes en global filtrering av objektets markørverdier. Denne filtreringen skjer ved at de 2 % høyeste markørverdiene i objektet ekskluderes fra dataene. Etter estimeringen gjennomføres i tillegg en lokal filtrering av markørverdiene i VOI, ved at 2 % av de høyeste og laveste markørverdiene ekskluderes fra dataene. Dette ble gjort for å systematisk ekskludere såkalte statistiske utliggere, ekstreme observasjoner som representerer unormale og avvikende verdier. Denne filtreringsoperasjonen kan legitimeres ved å erkjenne de statistiske utliggernes plassering i ytterkantene av dataseriens fordelingsfunksjon. Dersom det eksisterer statistiske utliggere i en dataserie vil filtreringsprosessen ekskludere disse og en normalfordeling vil oppfylles. Dersom en dataserie ikke inneholder statistiske utliggere og den opprinnelig er normalfordelt, vil allikevel en normalfordeling være gjeldende også etter filtreringsprosessen.

3.7.1 Statistisk signifikans

Et resultat kalles statistisk signifikant dersom det er usannsynlig at det har inntruffet ved en tilfeldighet. Mengden av bevis som kreves for å akseptere dette argumentet refereres til som signifikansnivå eller kritisk p-verdi. På en annen måte kan det sies at signifikansnivået representerer hvor stor feil som tillates i den aktuelle testen. Generelt forkastes en nullhypotese dersom den estimerte p-verdien er mindre enn signifikansnivået, da den estimerte p-verdien forteller hvor stor sannsynlighet det er for at nullhypotesen er sann i den aktuelle analysen. Signifikansnivået velges i forkant av analysen, og bestemmes avhengig av hvilket studiet som gjennomføres. I dette studiet velges et signifikansnivå på 5%, noe som tilsvarer en kritisk p-verdi på 0.05, et signifikansnivå som er anbefalt av mannen bak frasen "*test av signifikans*", R. A. Fisher [38].

3.7.2 Evaluering av statistiske egenskaper i parameterfordelingen

Etter genereringen av de parametriske kartene overføres disse som overlay til den høyoppløslige bildeserien (THRIVE). Under denne prosessen koregistreres de parametriske kartene manuelt i det 3-dimensjonale rommet relativt til de korresponderende THRIVE-bildene. Deretter innlastes den aktuelle pasientens VOI for ekstraksjon av tumorvolumets markørverdier. For hver biomarkør ekstraheres samtlige voxelverdier inkludert i pasientenes VOI, ekskludert de filtrerte verdiene. Biomarkørenes VOI-verdier organiseres i rangerte kumulative tabeller, hvor elementære statistiske estimeringer utføres. Dette inkluderer:

- Gjennomsnittsverdi
- Maksimumsverdi
- Persentilverdier:
 - 50-persentil (median)
 - 60-persentil
 - 70-persentil
 - 80-persentil
 - 85-persentil
 - 90-persentil
 - 95-persentil

De elementære statistiske kvantitetene anvendes videre i den statistiske analysen. På denne måten kan flere deler av biomarkørens verdifordelingen evalueres. Gjennomsnittsverdien og medianverdien representerer gode indikatorer av fordelings sentrale tendens. Dette er rutinemessige verdier som brukes for å beskrive den midlere eller den typiske verdien fra en dataserie. Samtidig kan disse to verdiene brukes for å vurdere biomarkørenes distribusjon i den korresponderende VOI. Gjennomsnittsverdien og medianverdien representerer imidlertid kun distribusjonens sentrale trend. Da formålet med dette studiet er å evaluere de forskjellige biomarkørenes evne til å differensiere mellom maligne og benigne brystlesjoner, er det diagnostisk hensiktsmessig å studere lesjonens mest maligne region. Dette er spesielt viktig da mange brystlesjoner er naturlig heterogene, og kan dermed besitte små regioner med høyt avvikende farmakokinetiske egenskaper. Disse regionale egenskapene kan oversees dersom kun lesjonenes sentrale distribusjonstendens undersøkes. På basis av denne problemstillingen estimeres de ulike persentilverdiene, listet ovenfor, av lesjonsvolumets markørverdier. De

estimerte persentilverdiene evalueres hver for seg i den statistiske analysen. Unntaket for dette er ved biomarkøren TTP, hvor persentilverdiene 50, 40, 30, 20, 15, 10 og 5 evalueres. Årsaken til dette er at ved malignant brystvev forventes det en kortere TTP enn ved benignant brystvev.

3.7.3 Evaluering av biomarkørenes prediktive evne ved Mann-Whitney U test

Mann-Whitney U testen, også referert til som Wilcoxon rank sum test, er en ikke-parametrisk-ekvivalent students t-test. På tilsvarende måte som den parametriske t-testen anvendes Mann-Whitney U testen for å undersøke om det eksisterer en signifikant forskjell mellom gjennomsnittet for to definerte grupper. Hovedårsaken for å anvende en Mann-Whitney U test er at denne ikke gjør noen antagelser vedrørende dataserie distribusjon. Dersom en parametriske signifikanstest anvendes krever dette en viss prøvestørrelse i studiet, da en normal distribusjon er antatt. I dette studiet er pasientgruppestørrelsene ikke store nok til å legitimere en normal distribusjon, og en Mann-Whitney U test anvendes for å evaluere den prediktive evnen til de ulike biomarkørene. Selv om ingen antagelser vedrørende prøvens distribusjon er gjort, må følgende antagelser gjøres ved effektivering av en Mann-Whitney U test:

- i. En observasjon trekt ut fra prøvens populasjon er tilfeldig.
- ii. Gruppene som studeres er uavhengige av hverandre og observasjonene i hver gruppe er innbyrdes uavhengige.

Anta en gruppe X med n_x observasjoner $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ og en gruppe Y med n_y observasjoner $\{y_1, y_2, \dots, y_n\}$. Ved å anvende Mann-Whitney U test sammenlignes alle observasjonene x_i i gruppe X med alle observasjonene y_j i gruppe Y. Nullhypotesen i en Mann-Whitney U test postulerer at observasjonene trekkes fra en enkel populasjon, slik at sannsynligheten for at en tilfeldig observasjon fra den ene gruppen er større enn en tilfeldig observasjon i den andre er lik 0.5. Nullhypotesen sier altså at de ulike gruppene har lik sannsynlighetsfordeling. Den alternative hypotesen postulerer da at den ene gruppen stokastisk tenderer mot større observasjoner enn den andre gruppen:

$$H_0: P(x_i > y_i) = \frac{1}{2} \quad (3-8)$$

$$H_A: P(x_i > y_i) \neq \frac{1}{2} \quad (3-9)$$

Videre telles antallet ganger en x_i -verdi fra gruppe X er større enn en y_j -verdi fra gruppe Y. Dette antallet refereres til som U_x . Tilsvarende telles antallet ganger hvor y_j er større enn x_i , og refereres til som U_y . Under nullhypotesen forventes det at U_x og U_y er tilnærmevis like. Dersom disse avviker signifikant fra hverandre kan nullhypotesen forkastes.

Prosedyren for Mann-whitney U test er som følger: Alle observasjonene fra de to gruppene arrangeres i en enkel serie hvor observasjonene rangeres uavhengig av deres initiale gruppetilhørighet. Videre summeres de rangerte observasjonene fra de to gruppene henholdsvis, som denoteres R_x og R_y . U_x og U_y er da gitt ved:

$$U_x = R_x - \frac{n_x(n_x + 1)}{2} \quad (3-10)$$

$$U_y = R_y - \frac{n_y(n_y + 1)}{2} \quad (3-11)$$

Den minste verdien av U_x og U_y brukes ved konsultering av signifikanstabeller, og anskaffelse av den korresponderende p-verdien. Dersom den minste U-verdien er mindre enn den kritiske verdien ved et gitt signifikansnivå, forkastes nullhypotesen.

3.7.4 Diagnostiske tester

Diagnostisering er en essensiell del av alle kliniske studier, og representerer identifiseringen av en medisinsk tilstand. Da dette er et studie som gjennomføres for å evaluere evnen til ulike metoder for diagnostisering av brystlesjoner, er det hensiktsmessig å definere tester som beskriver nettopp den diagnostiske prestasjonen til de ulike metodene. Det enkleste kasuset å betrakte er en grupperingsstrategi med to respektive grupper, også kalt en binær klassifisering, organisert i overensstemmelse med det sanne resultatet fra en undersøkelse. Spørsmålet av interesse i dette studiet er hvor god informasjonen, ervervet fra DCE-MRI og DSC-MRI, er til å differensiere mellom maligne og benigne brystlesjoner. Dette spørsmålet kan besvares gjennom beskrivelsen av metodenes evne til å diagnostisere pasientens sanne status, ved å sammenligne den metodiske diagnosen med den ervervet fra cytologi og histologi.

En angrepsmetode er å evaluere den diagnostiske testen, på basis av en binær indikator, ved en direkte sammenligning av den sanne forekomsten eller fraværet av en tilstand av interesse, som her er unormal brystpatologi, med testresultatet. Basert på dette kan fire forskjellige utfall formuleres. Disse er illustrert i tabell 3-2.

Dersom resultatet fra en prediksjon er positiv, samtidig som det korresponderende reelle resultatet er positiv, sies det at resultatet fra prediksjonen er "sann positiv" (A). Dersom det reelle resultatet i det samme kasuset er negativt, kalles det prediktive resultatet for "falsk positiv" (B). På tilsvarende måte bestemmes de to resterende utfallene som refereres til som "falsk negativ" (C) og "sann negativ" (D). Andelen av de to gruppene som korrekt diagnostiseres av den prediktive analysen er følgelig gitt ved $A/(A+C)$ og $D/(D+B)$. Disse to andelene refereres vanligvis til som diagnostiske parametere, og er definert ved:

Sensitivitet ($A / (A + C)$) – andelen positive resultat som korrekt identifiseres av den prediktive analysen. Sensitivitet representerer med andre ord sannsynligheten for en korrekt diagnostisering av en positiv sykdomstilstand, i dette tilfellet malignitet.

Spesifisitet ($D / (D + B)$) – andelen negative resultat som korrekt identifiseres av den prediktive analysen. Spesifisiteten representerer sannsynligheten for en korrekt diagnostisering av en negativ sykdomstilstand, i dette tilfellet benignitet.

Sensitiviteten og spesifisiteten fra en diagnostisk analyse kan visuelt evalueres ved å anvende en såkalt ROC (*Receiver Operating Characteristic*) analyse, en metode utviklet av radaroperatører under andre verdenskrig [39]. ROC ble først introdusert til radiologien tidlig på 70-tallet, og er i dag en vanlig brukt metode for evaluering av radiologiens fundamentale funksjon i å vurdere den diagnostiske prestasjonen [40,41]. En ROC-kurve illustrerer kompromisset mellom sensitivitet og spesifisitet, da enhver økning i sensitiviteten vil bli akkompagnert av en redusering av spesifisiteten. ROC-kurvene genereres ved å anvende logistiske regresjonsmodeller basert på diagnostiske tabeller og en binær responsfunksjon. Anvendelsen av logistiske regresjonsmodeller diskuteres senere i det inneværende kapitlet. ROC-kurven representerer en god

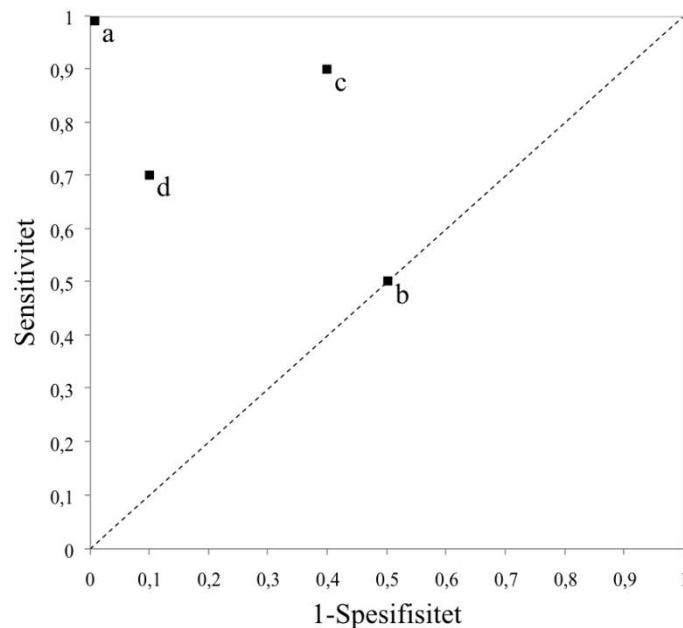
		Reelt resultat	
		Positiv	Negativ
Predikativt resultat	Positiv	A	B
	Negativ	C	D

Tabell 3-2: De fire utfallene formuleres i en 2×2 eventualitetsmatrise. Terminologien positiv og negativ refererer til forekomsten eller fraværet, henholdsvis, av en tilstand av interesse, som her er brystpatologi.

visualisering av en modells diagnostiske prestasjon, men har sin klare styrke ved sammenligning av flere modeller da dette anskaffer betydningsfull informasjon vedrørende valg av den optimale modellen.

Hver prediktive modell kan representeres ved et unikt punkt som angir modellens sensitivitet og spesifisitet i det såkalte ROC-rommet. En modell som korrekt forutser halvparten av de positive og halvparten av de negative tilstandene kan representeres ved punktet (0.5, 0.5) i ROC-rommet, noe som tilsvarer en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 50 % og 50 %. Den optimale prediksjonsmodellen representeres med koordinatene (0,1) i ROC-rommet, et punkt som tilsvarer 100 % spesifisitet (ingen falske positiv) og 100 % sensitivitet (ingen falske negativ). Dette punktet kalles også en perfekt klassifisering. ROC-rommet, samt de to diskuterte punktene er illustrert i figur 3-7. Det informative punktet i ROC-rommet basert på en korresponderende ROC-kurve bestemmes ved å definere en "cut-off" verdi. For hver mulige cut-off verdi kan den anvendte modellens sensitivitet og spesifisitet estimeres. Bestemmelsen av en cut-off verdien er ikke en statistisk avgjørelse, men velges i henhold til den relative konsekvensen assosiert med modellens sensitivitet og spesifisitet. Den optimale cut-off verdien er definert ved det punktet som gir det best balanserte kompromisset mellom modellens sensitivitet og spesifisitet, og som dermed maksimerer summen av sensitiviteten og spesifisiteten.

For å sammenligne ulike modeller kan det være hensiktsmessig å redusere ROC-statestikken til en enkel kvantitet som representerer den forventede diagnostiske ytelsen av en gitt modell. En vanlig metode er å estimere arealet under ROC-kurven, AUC_{ROC} . Denne kvantiteten har en svært betydningsfull statistisk egenskap, da den er ekvivalent med sannsynligheten for at en metode vil rangere et tilfeldig valgt positivt utfall høyere enn et tilfeldig valgt negativt utfall. Dette er igjen ekvivalent med Mann-Whitney U testen som er beskrevet i kapittel 3.6.3. AUC_{ROC} representerer på denne måten den diagnostiske nøyaktigheten av en testmodell. Siden denne kvantiteten representerer en fraksjon av arealet i det todimensjonale ROC-rommet (1×1), vil dens verdi alltid ligge i intervallet 0 til 1, hvor 1 representerer den optimale prediktive modellen.

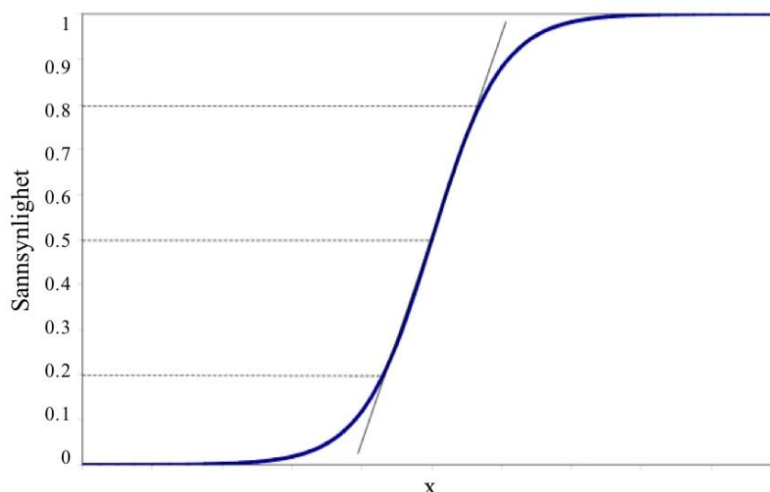


Figur 3-7: Illustrasjon av det todimensjonale ROC-rommet. Den diagonale linjen representerer utfallet fra en total tilfeldig gjetning. Denne kalles "linjen med ingen diskriminering", og tilsvarer nullhypotesen postulert ved Mann-Whitney U testen. Punkt c representerer en prediktiv modell med sensitivitet lik 90% og spesifisitet lik 60%, mens punkt d representerer en sensitivitet på 70% og en spesifisitet på 90%.

3.7.5 Logistisk regresjon

En statistisk regresjonsanalyse er en raffinert analyse av sammenhenger mellom en avhengig variabel kalt respons, y , og en eller flere uavhengige variabler kalt kovariater, x . Denne metoden brukes særlig for å bestemme et tilnærmet uttrykk for hvordan modellens respons endres som funksjon av kovariatene. I dette studiet representerer forekomsten eller fraværet av unormal brystpatologi responsvariabelen, mens biomarkørene utgjør de forklarende kovariatene. Den aktuelle responsvariabelen sies å være dikotom, da dens mulige verdier er binære (0 eller 1). Verdiene antyder hvorvidt enhetene i undersøkelsen har en bestemt egenskap eller ikke. I gjeldende studie tilsvarer dette hvorvidt lesjonene er benigne (respons lik 0) eller maligne (respons lik 1). Forekomsten av en dikotom responsvariabel innebærer at en ordinær lineær regresjon ikke kan anvendes, dog at en derimot kan anvende en lignende metode kalt lineær logistisk regresjon, eller bare logistisk regresjon.

Ved å anvende logistisk regresjon modelleres sannsynligheten for at lesjoner i de ulike gruppene er maligne. Sammenhengen mellom denne sannsynligheten og en forklarende kovariat kan illustreres med en såkalt S-kurve, som vist i figur 3-8. Denne kurven beskriver at sammenhengen mellom sannsynligheten og kovariater er svak når sannsynligheten for malignitet er svært lav eller svært høy. Samtidig beskriver denne S-kurven at sannsynligheten aldri vil nå sine grenseverdier på 0 og 1. S-kurven viser en logistisk sammenheng mellom kovariatene og sannsynligheten for at malignitet inntreffer. Figur 3-8 viser at den aktuelle sannsynligheten kan innta verdier mellom 0 og 1, og at tilsvarende begrensninger ikke er gjeldende for kovariatene. Sammenhengen som S-kurven illustrerer kan med andre ord brukes til å transportere en sannsynlighetsvariabel, som varierer mellom 0 og 1, til en variabel som ikke er begrenset vedrørende hvilke verdier den kan anta. Denne variabelen kan igjen



Figur 3-8: Skjematisk illustrasjon av en S-kurveformet sammenheng mellom sannsynligheten for at et tilfelle inntreffer og en kovariat.

benyttes som en responsvariabel i regresjon. Dette gjøres ved å lenke sannsynligheten av responsen,

$$E(y) = p = p(x) \quad (3-12)$$

og den lineære prediktoren som er gitt ved,

$$\eta(x) = \beta_0 + \beta_1 x \quad (3-13)$$

med en relasjon som kalles "logit-transformasjon":

$$\log\left(\frac{p(x)}{1-p(x)}\right) = \eta(x) = \beta_0 + \beta_1 x \quad (3-14)$$

Ved å invertere det siste uttrykket og løse det med hensyn til $p(x)$, kan den logistiske funksjonen uttrykkes ved:

$$p(x) = \frac{e^{\eta(x)}}{1 + e^{\eta(x)}} = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x}} \quad (3-15)$$

På denne måten modelleres ikke sannsynlighetsverdien lenger, men heller en funksjon av denne. En fordel med denne funksjonen er at den estimerte regresjonskoeffisienten tillater direkte tolkninger. Dette gjøres gjennom *oddsen* til utfallet av interesse, som er gitt ved:

$$\frac{p}{1-p} = e^{\beta_0 + \beta_1 x} \quad (3-16)$$

Oddsene uttrykker et blandingsforhold, dvs. forholdet mellom sannsynligheten for at et utfall inntreffer (p) mot sannsynligheten for at det ikke inntreffer ($1-p$). Dersom en videre betrakter forholdet mellom oddsene for to enheter med ulike verdier av den forklarende kovariaten, x og x' , og derfor også ulike sannsynlighetsverdier, p og p' , kan det såkalte *oddsforholdet* uttrykkes ved:

$$\frac{\frac{p}{1-p}}{\frac{p'}{1-p'}} = e^{\beta_1(x-x')} \quad (3-17)$$

Verdien av regresjonskoeffisienten beskriver hvor sterk påvirkning en enhetsforandring i den aktuelle kovariaten vil ha på det korresponderende oddsforholdet.

Som diskutert tidligere anvendes den logistiske analysen for generering av diagnostiske tester. Dette utføres ved at den logistiske modellen genererer en vektor med lesjonenes prediktive verdi, basert på de appliserte kovariatene, som tilsvarer sannsynligheten for at malignitet inntreffer. Denne vektoren tabellariseres mot den reelle vektoren, som inneholder de sanne observasjonene (0,1), til en $n \times 2$ tabell hvor n er antallet unike prediktive verdier. Denne tabellen brukes videre til å produsere en diagnostisk testtabell som representerer den reverserte kumulative sannsynligheten av de to tabellkolonnene. Informasjonen fra den diagnostiske tabellen brukes for å plote den korresponderende ROC-kurven. Arealet under ROC-kurven, AUC_{ROC} , estimeres videre ved å summere trapesene som genereres fra de forskjellige delene av ROC-kurven og de korresponderende null-horisontallinjene.

Inkludering av flere biomarkører i den statistiske modellen er en enkel ekstensjon, hvor den eneste forandringen forekommer i den lineære prediktoren. Denne erstattes av summen av bidragene fra flere biomarkører, dvs:

$$\eta(x) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n \quad (3-18)$$

Lenken mellom sannsynligheten og responsen gjennom logit-transformasjonen vil være tilsvarende som beskrevet ovenfor. Sannsynligheten for malignitet som funksjon av flere biomarkører kan generelt skrives på formen:

$$p(x) = \frac{e^{\eta(x)}}{1 + e^{\eta(x)}} = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n}} \quad (3-19)$$

Tilpassingen av en slik modell utføres gjennom såkalte maksimum sannsynlighet kriterium, noe som betyr at de ukjente parametrene, $\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n$, tilpasses for å gjøre den observerte serien av responsen, y_1, y_2, \dots, y_n , så sannsynlig som mulig.

Signifikansen fra hver kovariat som er inkludert i den logistiske regresjonen kan testes gjennom en såkalt *Wald-test*, hvor de respektive kovariatenes regresjonskoeffisient divideres på dens estimerte standardavvik. Kvantiteten fra en Wald-test, z , sammenlignes med verdier fra en tabell med standard normal variabelfordistribusjon. Ved et signifikansnivå på 5 % forkastes nullhypotesen, $H_0: \beta = 0$ (ingen effekt fra kovariat), dersom:

$$z = \left| \frac{\beta}{se} \right| > 1.96 \quad (3-20)$$

Imidlertid har flere granskere identifisert problemer ved bruken av Wald-statistikk. Ved f.eks. høye koeffisientverdier vil standardfeilen være inflaterende, noe som resulterer i en redusert Wald-statistisk verdi. På grunn av dette er det hensiktsmessig å

gjennomføre en såkalt *sannsynlighetsforhold-test*. Definisjonen av denne testen er assosiert med et konsept kjent som deviansen, D , som i seg selv er svært informativ vedrørende en modells tilpasning. Deviansen er en kvantitet brukt ved logistisk regresjon som er relatert med kvadratsummen ved lineær regresjon. Deviansen kan tolkes som et mål for mangel på tilpasning mellom modellen og dataene. Imidlertid tolkes vanligvis ikke deviansen direkte, men heller som en sammenligning mellom deviansen fra ulike modeller. På denne måten kan deviansen rangere forskjellige modeller med hensyn til modellenes tilpasning av data.

I dette studiet anvendes devians-testen i forbindelse med en modellbyggingsstrategi kalt baklengs trinnvis biomarkør eliminering. De 5 mest signifikante biomarkørene, basert på den initiale Mann-Whitney U testen, inkluderes i en logistisk regresjonsmodell. Informasjonen fra biomarkørenes respektive regresjonskoeffisientene brukes så for å estimere z -verdier fra Wald-statistikken beskrevet over. På basis av denne testen elimineres den biomarkøren som har lavest signifikant effekt på responsen, og en ny modell tilpasses uten den eliminerte biomarkøren. For å unngå eventuelle feil som følge av Wald-statistikken, testes den eliminerte biomarkøren også ved å evaluere deviansen mellom de to modellene. Forskjellen i devians, betegnet G , er gitt ved:

$$G = D_{post} - D_{pre} \quad (3-21)$$

hvor D_{pre} og D_{post} representerer modellene med og uten den eliminerte biomarkøren henholdsvis. Merk at $G \geq 0$, da postmodellen er innebefattet i premodellen. I denne sammenhengen representerer kvantiteten G tapet av tilpasning ved å begrense den logistiske regresjonen til ingen påvirkning under nullhypotesen, og at denne er tilnærmet χ^2 -distribuert med én frihetsgrad (forskjell i antall kovariater mellom de to modellene). Denne prosessen avsluttes i det devians-testen konstaterer elimineringen av en signifikant kovariat. Sammen med denne prosessen må antallet inkluderte kovariater legitimeres vedrørende antall inkluderte pasienter i den statistiske analysen. Inkluderingen av for mange kovariater vil resultere i overtilpasning, ved at den statistiske modellen beskriver tilfeldig støy istedenfor underliggende relasjoner. For å unngå dette problemet anvendes et informasjonskriterium som straffer inkluderingen av en kovariat i den logistiske modellen. I dette studiet estimeres Akaike informasjonskriteriet (AIC) ved hver modellseleksjon. Dette informasjonskriteriet forsøker til en hver tid å balansere det konfliktfylte kravet vedrørende modellens nøyaktighet (tilpasning) og enkelhet (lavt antall inkluderte kovariater). Den numeriske verdien av AIC for en singel modell er svært lite deskriptiv. Derimot brukes AIC for å rangere ulike modellseleksjoner basert på deres doble kriterie vedrørende tilpasning og enkelhet. Modellseleksjonen med lavest estimert AIC er å foretrekke. Dette arbeidet resulterer i bestemmelsen av den optimale regresjonsmodellen med hensyn til de observerte dataene.

Som en oppsummering kan det nevnes at en logistisk regresjonsmodell gjør det mulig å forutse sannsynligheten for at en gitt tilstand inntreffer i relasjon med flere prognostiske biomarkører. Dette vil si at en kan skille mellom de pasientene som sannsynlig eller usannsynlig besitter denne tilstanden, og på denne måten bistå som en diagnostisk subvensjon. En slik statistisk analyse kan refereres til som en diskriminant analyse, og kan instituere relevante diagnostiske tester med hensyn til sensitivitet, spesifisitet og den totalitære diagnostiske nøyaktigheten.

Kapittel 4

Resultat

4.1 Pasient- og bildegrunnlag

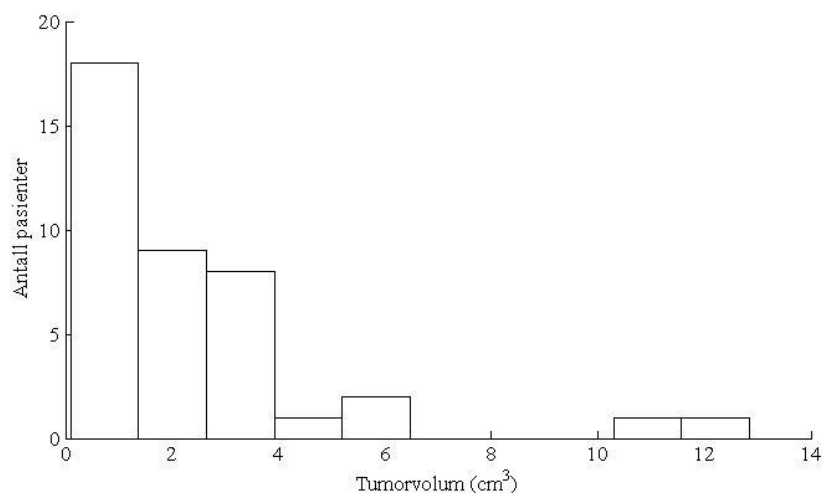
I denne oppgaven undergikk totalt 52 pasienter med 53 brystlesjoner dynamiske MR-undersøkelser. Av disse ble 12 lesjoner ekskludert på grunnlag av manglende synlighet ved MR, bevegelsesartefakter eller at endelig histologisk diagnose demonstrerte ikke-solid lesjon. Dette resulterer i et retrospektivt pasientgrunnlag på 40 pasienter med totalt 41 lesjoner: 19 benigne og 22 maligne. Tabell 4-1 viser den histologiske komposisjonen av de benigne og maligne gruppene. Pasientenes gjennomsnittsalder var 42 år, med variasjonsbredde på 18 – 65 år.

Benign ($n = 19$)		Malign ($n = 22$)	
Fibroadenom	14	Invasiv ductal carsinom	16
Papilloma	3	Invasiv lobular carsinom	3
Benign phylloides	1	Musiøst carsinom	2
Tubulært adenom	1	Inflammatorisk carsinom	1

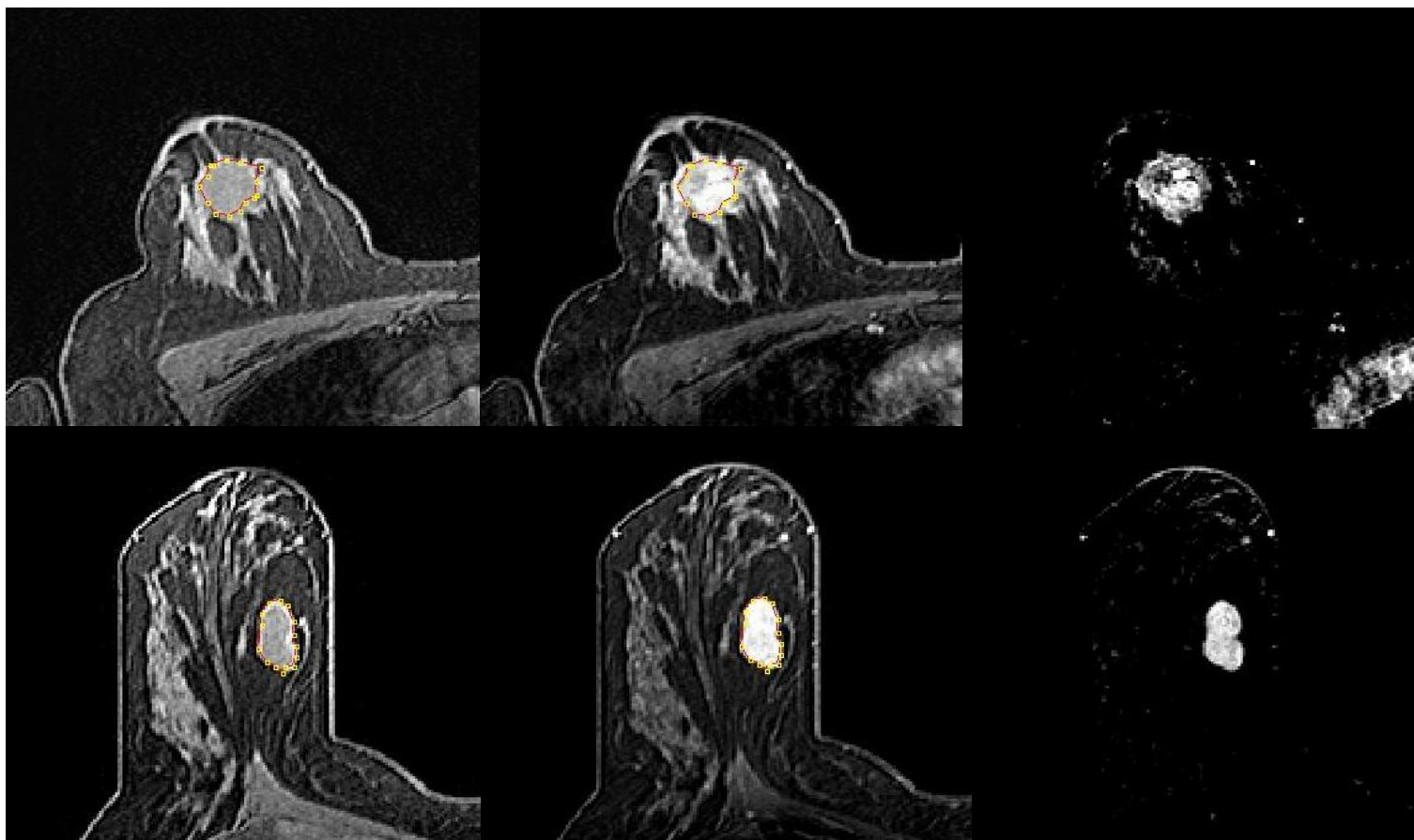
Tabell 4-1: Histologisk komposisjon av de benigne og maligne lesjonsgruppene. De to vanligste solide lesjonene, fibroadenom (FA) og invasiv ductal carsinom (IDC), har høyest hyppighet i de to gruppene.

Tumorvolumet ble estimert fra de aktuelle inntegningene og viser et gjennomsnittlig tumorvolum på $2,34 \text{ cm}^3$ med en variasjonsbredde lik $12,84 - 0,10 \text{ cm}^3$. Gjennomsnittlig tumorvolum for maligne og benigne lesjoner var henholdsvis $2,72 \text{ cm}^3$ ($10,96 - 0,25 \text{ cm}^3$) og $1,93 \text{ cm}^3$ ($12,84 - 0,10 \text{ cm}^3$). Figur 4-1 viser fordelingen av pasientenes tumorvolum.

Som nevnt i kapittel 3.3 defineres en regionen av interesse (ROI), for hvert snitt som omfatter den aktuelle lesjonen, ved å anvende polygonfigurer. De adderte ROI-arealene utgjør følgelig lesjonens VOI. Figur 4-2 illustrerer to ROI-eksempler fra to forskjellige pasienter inkludert i den retrospektive pasientgruppen. Bildeserien som er vist er akkvirert fra den høyoppløslige THRIVE-sekvensen og illustrerer pre- og post-kontrast bildene med ROI inntegnet, samt subtraksjonsserien som anvendes under definisjon av pasientenes tumorvolum.



Figur 4-1: Fordelingen av pasientenes tumorvolum estimert fra de inntegnede VOI. To pasienter har et VOI større enn 10 cm^3 , med VOI på $10,96$ og $12,84 \text{ cm}^3$. Disse lesjonene er henholdsvis musinøst karsinom og fibroadenom.



Figur 4-2: Øverst: Aksiale snittbilder av en 38 år gammel kvinne med invasivt duktalt karsinom (IDC) i høyre bryst. De viste bildene er, fra venstre, prekontrastbilde, postkontrastbilde ved 97 sekunder etter kontrastadministrasjon, samt det korresponderende subtraksjonsbilde. Bildene er hentet sentralt i pasientens tumor her definert ved inntegnet ROI. Nederst: Aksiale snittbilder av en 43 år gammel kvinne med fibroadenom (FA) i høyre bryst, definert ved inntegnet ROI. Postkontrastbilde er ervervet 97 sekunder etter kontrastadministrasjon.

4.2 Betydningen av spatial heterogenitet ved diagnostisk analyse av tumor karakterisering

Som nevnt i kapittel 3.1 er brystcancer ofte naturlig heterogen, og en spatialavhengig evaluering er derfor essensielt ved cancer diagnostisering. I denne studien er dette gjort ved å evaluere biomarkørenes gjennomsnittsverdi og en rekke persentilverdier estimert fra pasientenes tumorvolum. Disse er igjen analysert mot histopatologisk diagnose med bruk av Mann-Whitney U test. I dette studiet anvendes to grupperingsstrategier som er presentert i kapittel 3.2. De estimerte p-verdiene for grupperingsstrategi 1 og 2 er presentert i henholdsvis tabell 4-2 og 4-3. Resultatet betraktes som statistisk signifikant dersom p-verdien ikke overskrider den kritiske p-verdien på 0,05.

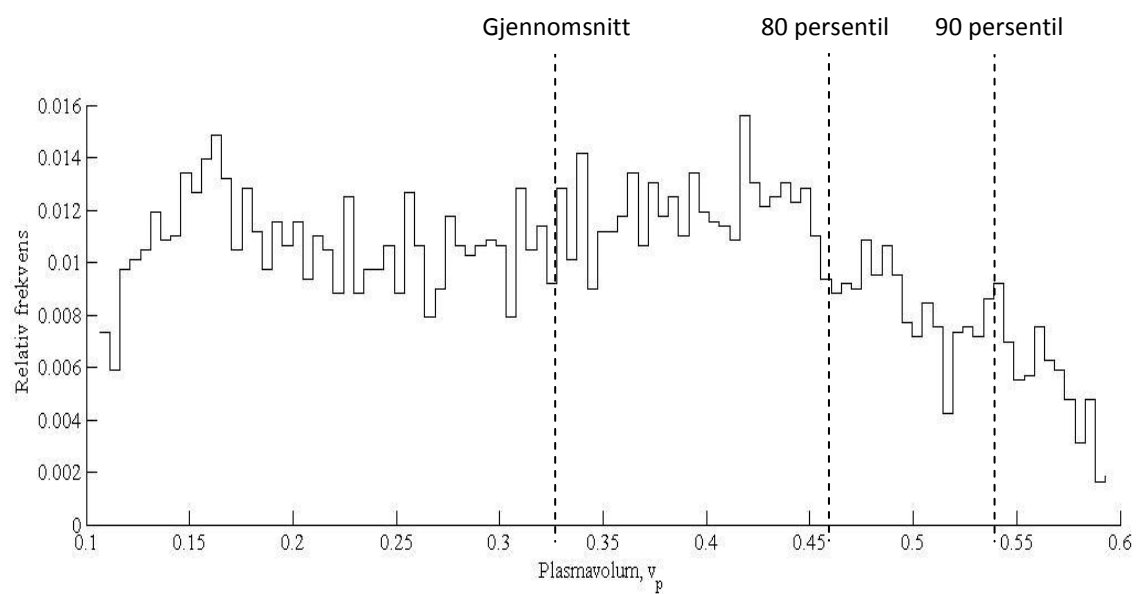
Fra grupperingsstrategi 1 viser tabell 4-2 en generell økning av biomarkørenes signifikans fra tumorvolumets medianverdi (50-persentil) til 95-persentilen. Biomarkøren som illustrerer denne spatialavhengige differensieringsevnen tydeligst er k_{ep} . Median k_{ep} demonstrerer null signifikans ($p = 0.9$), mens biomarkørens 95-persentil demonstrerer en statistisk signifikant ($p = 0,06$) med hensyn til differensieringen mellom benigne og maligne brystlesjoner. Samtidig kan det observeres at gjennomsnittsverdien generelt demonstrerer en mer robust differensiering mellom benigne og maligne brystlesjoner, relativt til de laveste studerte persentilverdiene.

Fra grupperingsstrategi 2 viser tabell 4-3 en tilsvarende trend av signifikans. En økning i biomarkørens persentilverdi gir generelt en høyere signifikans med hensyn til differensieringen mellom FA og IDC. Igjen er det biomarkøren k_{ep} som demonstrerer denne trenden tydeligst. Også her kan det observeres at tumorvolumets gjennomsnittsverdi generelt demonstrerer en mer robust prediktiv prestasjon med hensyn på å skille mellom FA og IDC, sammenlignet med de laveste studerte persentilverdiene.

Fra begge tabellene kan det observeres at biomarkørenes maks verdi i noen tilfeller viser høyest signifikans. Imidlertid bør det merkes at denne verdien vil direkte påvirkes dersom eventuelle uteliggere er gjennværende etter den globale og lokale filtreringen, presentert i kapittel 3.7.

Figur 4-3 viser fordelingen av plasmavolumet, v_p , i en pasient med invasivt duktalt karsinom (IDC). Figuren er ment som en illustrasjon av biomarkørens verdifordeling i tumorvolumet, og viser tre ulike verdier som hver representerer en unik del av markørverdiene fordeling. Disse er biomarkørens gjennomsnittsverdi, 80 persentil, samt 95 persentil, som i dette tilfelle er estimert til henholdsvis 0,33, 0,46 og 0,54. Variasjonen mellom disse verdiene vil være direkte avhengig av tumors heterogenitet.

Observasjonene gjort i dette del-studiet antyder at en signifikant forbedring i den diagnostiske differensieringen kan oppnås ved å identifisere tumorvolumets 5 % region som representerer lesjonens mest abnormale egenskaper. Som et resultat av dette evalueres biomarkørenes 95 persentil videre i studiet. Samtidig inkluderes biomarkørenes gjennomsnittsverdi da denne representerer en viktig statistisk indikator for hvordan en biomarkør, og fysiologien den representerer, opptrer i de ulike tumorene. Gjennomsnittlig VOI-verdi er også den mest vanlige verdien å studere i denne type studier.



Figur 4-3: Histogram over biomarkøren v_p i et IDC. Figuren demonstrerer biomarkørens relative fordeling i pasientens tumorigenom. Illustrert er også tre ulike skalarverdier av markørverdiens fordeling: gjennomsnittsverdien, 80 persentilen og 95 persentilen. For det aktuelle kasus er disse estimert 0,33, 0,46 og 0,54.

Farmakokinetiske biomarkører								
	Med individuell AIF					Med idealisert mono-eksponentiell AIF		
	K^{trans}	k_{ep}	v_p	v_e		K^{trans}	k_{ep}	v_e
Gjennomsnittsverdi	0,8264	0,6964	0,0261	0,6751		0,5735	0,0073	0,3611
50 persentil	0,9424	0,9069	0,0305	0,6192		0,5374	0,0184	0,5553
60 persentil	0,8722	0,8285	0,0205	0,6964		0,4364	0,0184	0,4364
70 persentil	0,7397	0,3495	0,0165	0,7616		0,4207	0,0263	0,2154
80 persentil	0,7148	0,1284	0,0112	0,9424		0,3755	0,0302	0,1690
85 persentil	0,7179	0,0593	0,0103	1,0000		0,3611	0,0237	0,1170
90 persentil	0,6751	0,0261	0,0103	0,9654		0,3334	0,0127	0,0830
95 persentil	0,5201	0,0058	0,0094	0,9195		0,3902	0,0033	0,1304
Maks verdi	0,4258	0,0012	0,0263	0,9885		0,4053	0,0013	0,0651

Deskriptive og kvantitativ kurvemarkører							
	T1-vektet						T2*-vektet
	Wash-in	Wash-out	AUC	TTP	Peak _{enh}		R_2^* -Peak _{enh}
Gjennomsnittsverdi	0,1235	0,0116	0,2363	0,0037	0,1170		0,0008
50 persentil	0,1375	0,0736	0,3200	0,0116	0,1866		0,0044
60 persentil	0,0989	0,0098	0,3471	0,0040	0,2257		0,0013
70 persentil	0,1170	0,0142	0,2585	0,0013	0,2055		0,0007
80 persentil	0,1046	0,0217	0,2257	0,0007	0,1304		0,0002
85 persentil	0,1235	0,0126	0,2055	0,0006	0,1107		0,0001
90 persentil	0,1304	0,0159	0,2472	0,0008	0,0989		0,0001
95 persentil	0,0989	0,0147	0,2821	0,0004	0,0933		0,0001
Maks verdi	0,0933	0,0252	0,3334	0,0012	0,1304		0,0001

Tabell 4-2: p-verdier estimert fra Mann-Whitney U test ved grupperingsstrategi 1. Tabellen viser de forskjellige biomarkørenes p-verdier tilhørende den evaluerte VOI-skalaren.

Farmakokinetiske biomarkører								
Med individuell AIF					Med idealisert mono-eksponentiell AIF			
	K^{trans}	k_{ep}	V_p	V_e		K^{trans}	k_{ep}	V_e
Gjennomsnittsverdi	0,5268	0,3536	0,0016	0,7148		0,6670	0,0005	0,1306
50 persentil	0,5613	0,6004	0,0019	0,7270		0,5799	0,0133	0,2572
60 persentil	0,5045	0,4509	0,0013	0,7800		0,5799	0,0064	0,1794
70 persentil	0,4253	0,1760	0,0019	0,8467		0,4726	0,0044	0,0426
80 persentil	0,5045	0,0697	0,0009	0,9486		0,4475	0,0018	0,0218
85 persentil	0,5045	0,0424	0,0006	1,0000		0,4984	0,0017	0,0069
90 persentil	0,4509	0,0367	0,0008	0,9486		0,4984	0,0009	0,0021
95 persentil	0,3314	0,0105	0,0008	0,8132		0,5521	0,0003	0,0052
Maks verdi	0,2703	0,0037	0,0035	0,9486		0,6374	0,0002	0,0013

Deskriptive og kvantitativ kurvemarkører							
T1-vektet						T2*-vektet	
	Wash-in	Wash-out	AUC	TTP	Peak _{enh}	R ₂ [*] -Peak _{enh}	
Gjennomsnittsverdi	0,1536	0,0003	0,0578	0,0007	0,0245	0,0021	
50 persentil	0,1536	0,0045	0,1011	0,0015	0,0523	0,0052	
60 persentil	0,1103	0,0006	0,0925	0,0015	0,0578	0,0021	
70 persentil	0,1417	0,0012	0,0523	0,0009	0,0308	0,0039	
80 persentil	0,1417	0,0013	0,0308	0,0009	0,0172	0,0018	
85 persentil	0,1934	0,0009	0,0245	0,0009	0,0118	0,0011	
90 persentil	0,2082	0,0017	0,0308	0,0006	0,0091	0,0011	
95 persentil	0,1934	0,0011	0,0308	0,0003	0,0060	0,0007	
Maks verdi	0,2237	0,0028	0,0275	0,0021	0,0079	0,0007	

Tabell 4-3: p-verdier estimert fra Mann-Whitney U test ved grupperingsstrategi 2. Tabellen viser de forskjellige biomarkørenes p-verdier tilhørende den evaluerte VOI-skalaren.

4.3 Tumor karakterisering ved anvendelse av deskriptive DCE-MRI biomarkører

I dette studiet evalueres det dynamiske kontrastforløpet med fem forskjellige deskriptive biomarkører, som hver for seg beskriver en unik egenskap ved lesjonenes T_1 -vektede SI-kurve. Disse biomarkørene er presentert i kapittel 3.5.1. Et illustrativt eksempel av de deskriptive biomarkørene er presentert i figur 4-4. Figuren viser fem ulike kasus, hvor tumorvolumenes dynamiske SI-kurve illustreres sammen med de estimerte deskriptive biomarkørene. Biomarkørene er presentert som parametriske kart lagt over et snitt sentralt i tumor fra den høyoppløslige THRIVE-serien.

Hovedfunnene fra den deskriptive analysen er at biomarkørenes VOI-95 persentilen generelt demonstrerer en høyere prediktiv evne med hensyn til å skille malignt vev fra benigne brystlesjoner, samt differensieringen av IDC og FA. Basert på tumorvolumenes 95-persentil indikerer Mann-Whitney U test at biomarkørene Wash-out og TTP viser en signifikant korrelasjon med malignitet, samt at Wash-out, TTP og $Peak_{enh}$ viser en signifikant evne til å differensiere mellom invasive duktale karsinom (IDC) og fibroadenom (FA).

Gjennomsnittlig VOI-verdi og VOI-95 persentilen til de deskriptive biomarkørene er presentert med boksplott, som funksjon av grupperingsstrategi 1 og 2, i henholdsvis figur 4-5 og 4-6. Resultatet fra hver deskriptiv biomarkør er i tillegg presenteres med gruppenes gjennomsnittsverdi og standardavvik. Biomarkørene demonstrerer i noen tilfeller statistiske uteliggere. Det er viktig å merke seg at dette kan ha stor innflytelse på gruppenes estimerte gjennomsnittsverdi og standardavvik.

4.3.1 Arealet under SI-kurven, AUC

VOI-gjennomsnitt – Gjennomsnittlig AUC er estimert til 53018 (± 17395) for maligne lesjoner, og 64187 (± 34652) for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig AUC estimert til 51668 (± 16407) for IDC, og 72149 (± 30812) for FA. Basert på tumorvolumenes gjennomsnittsverdi viser biomarkør AUC ingen statistisk signifikans vedrørende differensieringen av maligne og benigne brystlesjoner ($p = 0,2363$), samt IDC og FA ($p = 0,0578$). Boksplott 4-5 (A) viser at benigne brystlesjoner demonstrerer en noe høyere AUC sammenlignet med maligne brystlesjoner. Denne trenden kommer tydeligere frem i boksplott 4-6 (A), hvor FA demonstrerer en høyere AUC sammenlignet med IDC. Imidlertid demonstrerer biomarkør AUC stor overlapping ved begge grupperingsstrategiene

VOI-95 persentil – Gjennomsnittlig AUC er estimert til 81535 (± 33959) for maligne lesjoner, og 92627 (± 42053) for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig AUC estimert til 75735 (± 32768) for IDC, og 103323 (± 32784) for FA. Basert på tumorvolumenes 95-persentil viser biomarkør AUC ingen statistisk signifikans vedrørende differensieringen av maligne og benigne brystlesjoner ($p = 0,2821$). Dersom IDC og FA betraktes separat demonstrerer biomarkør AUC en signifikant høyere verdi i FA ($p = 0,0308$).

4.3.2 Tid til maksimal forsterkning, TTP

VOI-gjennomsnitt – Gjennomsnittlig TTP er estimert til 307 sekund (± 105 sekund) for maligne lesjoner, og 423 sekund (± 123 sekund) for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig TTP estimert til 287 sekund (± 98 sekund) for IDC, og 452 sekund (± 120 sekund) for FA. Basert på tumorvolumenes gjennomsnittsverdi demonstrerer

maligne brystlesjoner en signifikant kortere TTP sammenlignet med benigne brystlesjoner ($p = 0,0037$). Dersom IDC og FA betraktes separat demonstrerer IDC en signifikant kortere TTP ($p = 0,0007$).

VOI-5 persentil – Gjennomsnittlig TTP er estimert til 83 sekund (± 74 sekund) for maligne lesjoner, og 266 sekund (± 189 sekund) for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig TTP estimert til 78 sekund (± 65 sekund) for IDC, og 277 sekund (± 184 sekund) for FA. Basert på tumorvolumenes 95-persentil demonstrerer maligne brystlesjoner en signifikant kortere TTP sammenlignet med benigne brystlesjoner ($p = 0,0004$). Dersom IDC og FA betraktes separat demonstrerer IDC en signifikant kortere TTP ($p = 0,0003$).

4.3.3 Maksimal forsterkning, Peak_{enh}

VOI-gjennomsnitt - Gjennomsnittlig Peak_{enh} er estimert til 114 % (± 31 %) for maligne lesjoner, og 140 % (± 86 %) for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig Peak_{enh} estimert til 111 % (± 27 %) for IDC, og 154 % (± 58 %) for FA. Fra boksplott 4-5 (C) kan det observeres at benigne brystlesjoner demonstrerer en noe høyere gjennomsnittlig Peak_{enh} sammenlignet med maligne brystlesjoner. Imidlertid er denne forskjellen ikke statistisk signifikant ($p = 0,117$). Dersom alle IDC og FA betraktes separat demonstrerer FA en signifikant høyere Peak_{enh} ($p = 0,0245$).

VOI-95 persentil - Gjennomsnittlig Peak_{enh} er estimert til 172 % (± 57 %) for maligne lesjoner, og 203 % (± 84 %) for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig Peak_{enh} estimert til 160 % (± 49 %) for IDC, og 222 % (± 62 %) for FA. Basert på tumorvolumenes 95-persentil viser resultatet at benigne brystlesjoner generelt demonstrerer en noe høyere Peak_{enh} sammenlignet med maligne brystlesjoner. Imidlertid er det observert stor overlapp mellom de to gruppene og ingen statistisk signifikant forskjell ($p = 0,0933$). Dersom alle IDC og FA betraktes separat demonstrerer FA en signifikant høyere Peak_{enh} ($p = 0,006$).

4.3.4 SI-kurvens innhelling, Wash-in

VOI-gjennomsnitt - Gjennomsnittlig Wash-in er estimert til $3,13 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 2,17 \text{ min}^{-1}$) for maligne lesjoner, og $3,07 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 3,8 \text{ min}^{-1}$) for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig Wash-in estimert til $3,16 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 2,22 \text{ min}^{-1}$) for IDC, og $3,19 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 4,03 \text{ min}^{-1}$) for FA. Basert på tumorvolumenes gjennomsnittsverdi demonstrerer biomarkør Wash-in ingen signifikant forskjell vedrørende differensieringen av maligne og benigne brystlesjoner ($p = 0,1235$), samt IDC og FA ($p = 0,1536$). Fra boksplott 4-5 (D) og 4-6 (D) kan det observeres at de forskjellige gruppene er preget av statistiske uteliggere.

VOI-95 persentil – Gjennomsnittlig Wash-in er estimert til $6,04 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 5,4 \text{ min}^{-1}$) for maligne lesjoner, og $5,16 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 6,19 \text{ min}^{-1}$). Videre er gjennomsnittlig Wash-in estimert til $5,64 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 5,47 \text{ min}^{-1}$) for IDC, og $5,03 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 6,17 \text{ min}^{-1}$) for FA. Basert på tumorvolumenes 95-persentil viser biomarkør Wash-in viser ingen signifikant forskjell vedrørende differensieringen av maligne og benigne brystlesjoner ($p = 0,0989$), samt IDC og FA ($p = 0,1934$). Igjen viser boksplottene 4-5 (D) og 4-6 (D) at gruppene er preget av statistiske uteliggere.

4.3.5 SI-kurvens uthelling, Wash-out

VOI-gjennomsnitt – Gjennomsnittlig Wash-out er estimert til $0,16 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 0,16 \text{ min}^{-1}$) for maligne lesjoner, og $0,2 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 0,1 \text{ min}^{-1}$) for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig Wash-out estimert til $0,16 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 0,18 \text{ min}^{-1}$) for IDC, og $0,23 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 0,09 \text{ min}^{-1}$) for FA. Resultatet viser at benigne brystlesjoner besitter en signifikant høyere Wash-out rate sammenlignet med maligne brystlesjoner ($p = 0,0116$). I tillegg viser resultatet at FA besitter en signifikant høyere Wash-out rate sammenlignet med IDC ($p = 0,0003$). Boksplott 4-5 (E) og 4-6 (E) viser at de forskjellige gruppene er preget av statistiske uteliggere.

VOI-95 persentil – Gjennomsnittlig Wash-out er estimert til $0,58 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 0,6 \text{ min}^{-1}$) for maligne lesjoner, og $0,72 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 0,32 \text{ min}^{-1}$) for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig Wash-out estimert til $0,6 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 0,67 \text{ min}^{-1}$) for IDC, og $0,84 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 0,27 \text{ min}^{-1}$) for FA. Resultatet viser at benigne lesjoner besitter en signifikant høyere Wash-out rate sammenlignet med maligne lesjoner ($p = 0,0147$), samt at FA besitter en signifikant høyere Wash-out rate sammenlignet med IDC ($p = 0,0011$). Igjen viser boksplott 4-5 (E) og 4-6 (E) at noen grupper er preget av statistiske uteliggere.

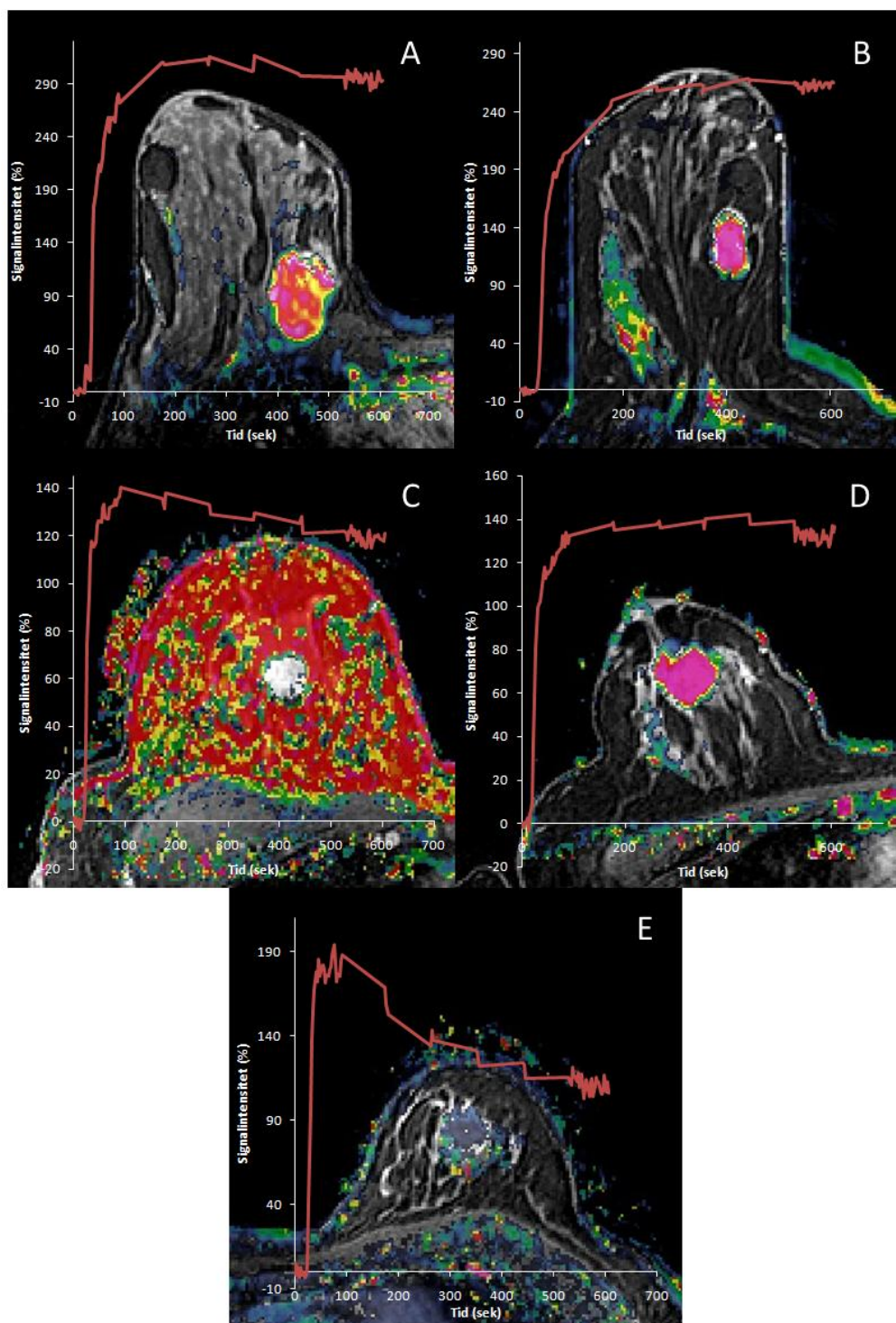
4.4 Tumor karakterisering ved anvendelse av kvantitative DCE-MRI biomarkører

De kvantitative biomarkørene er estimert fra de T_1 -vektede dynamiske kurvene ved å anvende en farmakokinetisk to-roms modell [25]. Denne er presentert i kapittel 2.7.3. Modellen er her effektuert under forutsetning at en arteriell input funksjon (AIF) er direkte målt i hver pasient.

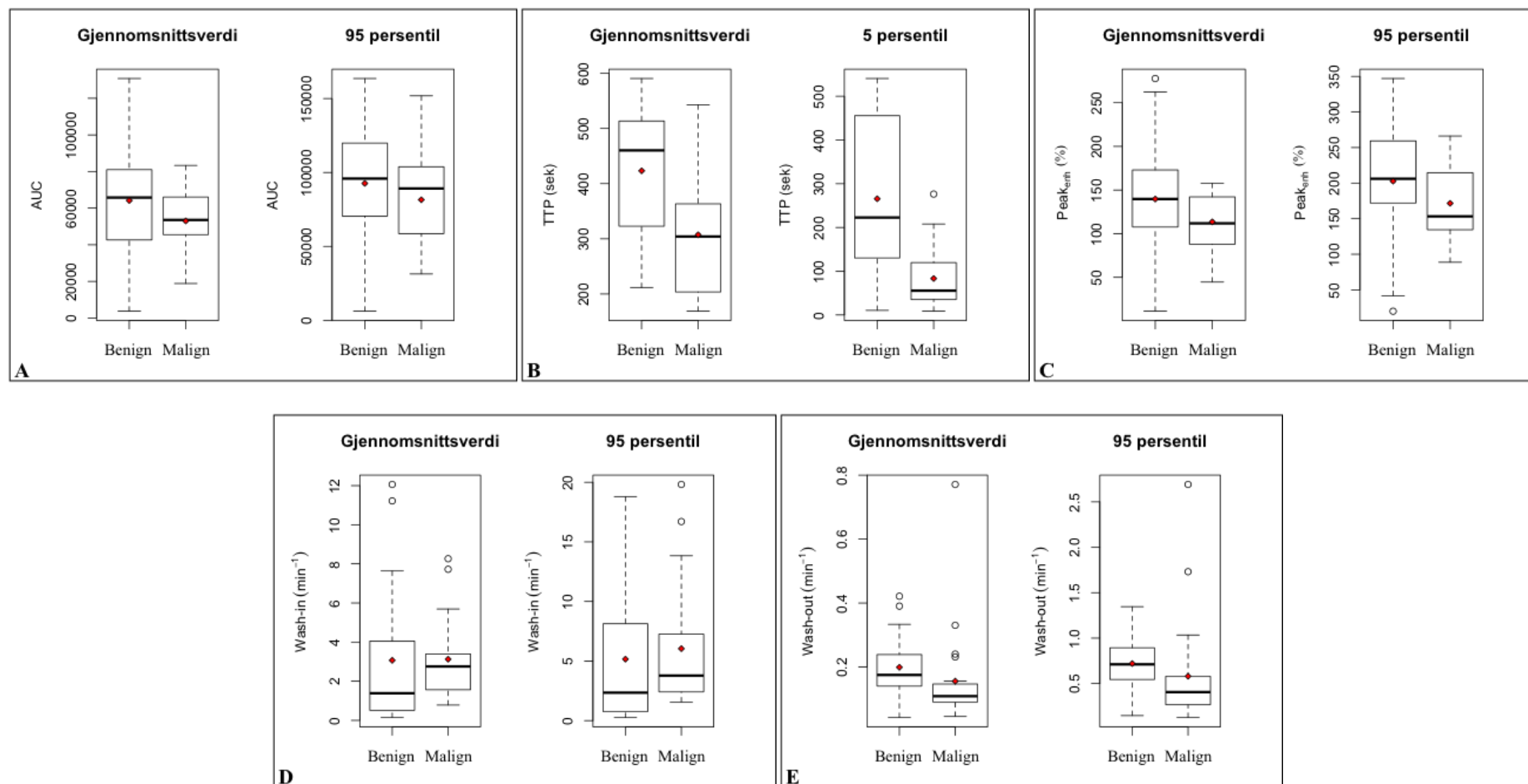
Fra den retrospektive pasientgruppen ($n = 40$) er 38 individuelle AIF bestemt. I to pasienter er AIF ikke målbar på grunn av insuffisiente forhold med hensyn til AIF-kurvens form og temporale betingelser. Disse ekskluderes fra den kvantitative analysen. Et illustrativt kasus av de kvantitative biomarkørene er presentert i Figur 4-7. Figuren viser et invasivt duktalt karsinom (IDC) i en 46 år gammel kvinne, samt pasientens ROI- og AIF-signal. De presenterte biomarkørene er fremvist som parametriske kart lagt over et snitt sentralt i tumor fra den høyoppløslige THRIVE-serien.

Resultatet den kvantitative analysen viser at biomarkørenes VOI-95 persentilen generelt demonstrerer en høyere prediktiv evne med hensyn til å skille malignt vev fra benigne lesjoner, samt differensiering mellom IDC og FA. VOI-95 persentilen for de signifikante kvantitative biomarkørene anvendes derfor i videre evalueringer av den diagnostiske prestasjonen. Basert på tumorvolumenes 95-persentil utpeker Mann-Whitney U test k_{ep} og v_p som biomarkører med signifikant korrelasjon med malignitet, samt signifikant evne til å differensiere mellom FA og IDC.

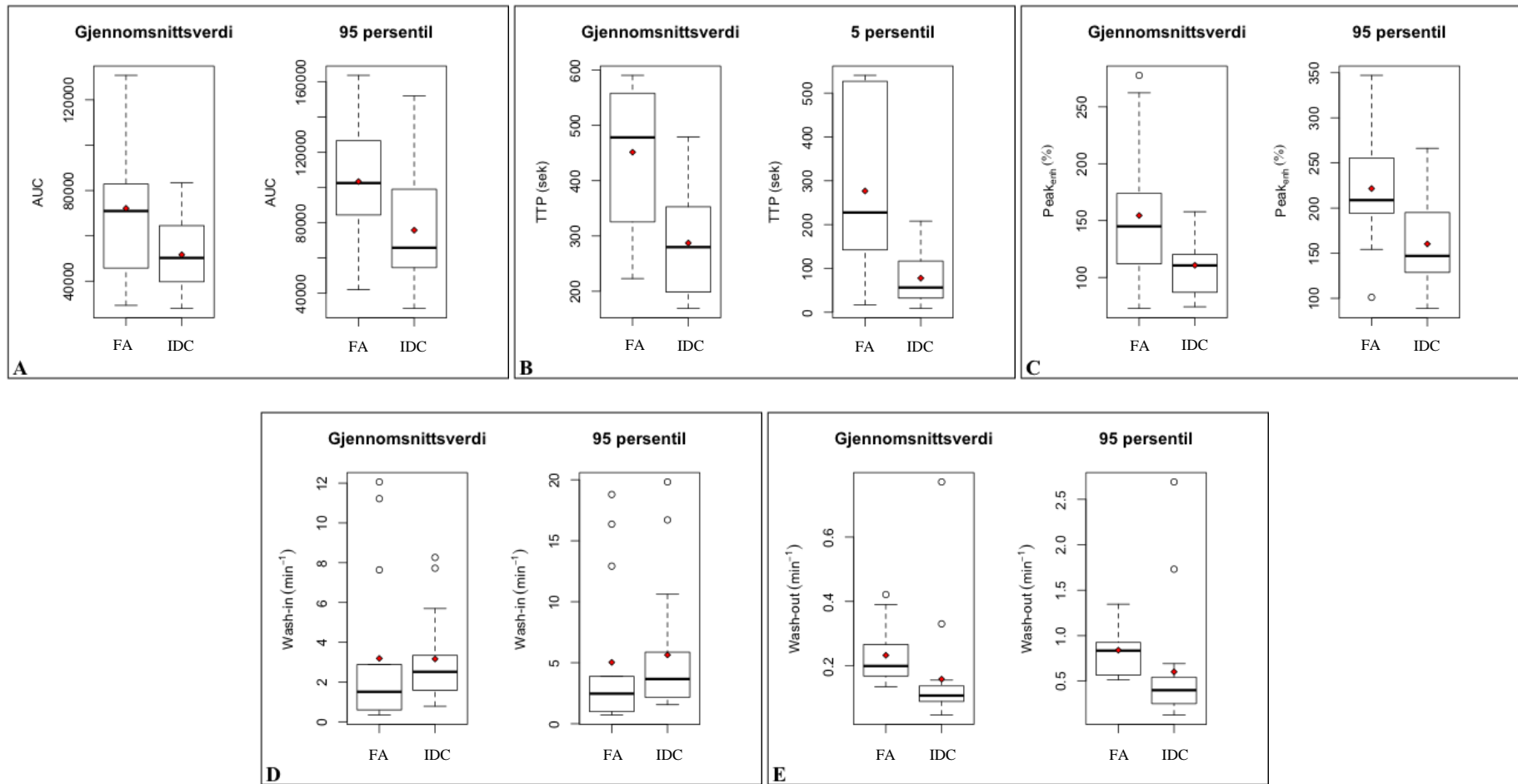
Gjennomsnittlig VOI-verdi og VOI-95 persentilen til de kvantitative biomarkørene er presentert med boksplott, som funksjon av grupperingsstrategi 1 og 2, i henholdsvis figur 4-8 og 4-9. I tillegg presenteres resultatet i tekst med gruppenes gjennomsnittsverdi og standardavvik.



Figur 4-4: Illustrative kasus på deskriptive T_1 -vektede biomarkører. Biomarkørerne som presenteres er henholdsvis (A) Peak_{enh} for en 18 år gammel kvinde med FA, (B) AUC for en 43 år gammel kvinde med FA, (C) TTP for en 46 år gammel kvinde med IDC, (D) Wash-in for en 38 år gammel kvinde med IDC og (E) Wash-out for en 51 år gammel kvinde med IDC.



Figur 4-5: Boksplott av gjennomsnittsverdien og 95 persentilen til de deskriptive biomarkørene, korresponderende med grupperingsstrategi 1. Boksplottet fremstiller gruppens markørfordeling i første til fjerde kvartil. I tillegg er fordelings medianverdi og gjennomsnittsverdi fremstilt med henholdsvis heltrukken linje og røde markører. Eventuelle uteliggere illustreres som individuelle punkt utenfor fordelingen. Figuren presenterer boksplott for (A) AUC, (B) TTP, (C) Peak_{enb}, (D) Wash-in og (E) Wash-out.



Figur 4-6: Boksplott av gjennomsnittsverdien og 95 persentilen til de deskriptive biomarkørene, korresponderende med grupperingsstrategi 2. Boksplottet fremstiller gruppens markørfordeling i første til fjerde kvartil. I tillegg er fordelings medianverdi og gjennomsnittsverdi fremstilt med henholdsvis heltrukken linje og røde markører. Eventuelle uteliggere illustreres som individuelle punkt utenfor fordelingen. Figuren presenterer boksplott for (A) AUC, (B) TTP, (C) Peak_{enb}, (D) Wash-in og (E) Wash-out.

4.4.1 Volumoverføringskonstant, K^{trans}

VOI-gjennomsnitt – Gjennomsnittlig K^{trans} er estimert til $0,066 \text{ min}^{-1} (\pm 0,053 \text{ min}^{-1})$ for maligne lesjoner, og $0,057 \text{ min}^{-1} (\pm 0,039 \text{ min}^{-1})$ for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig K^{trans} estimert til $0,076 \text{ min}^{-1} (\pm 0,057 \text{ min}^{-1})$ for IDC, og $0,056 \text{ min}^{-1} (\pm 0,033 \text{ min}^{-1})$ for FA. Basert på tumorvolumenes gjennomsnittsverdi viser biomarkør K^{trans} ingen statistisk signifikans vedrørende differensieringen av maligne og benigne brystlesjoner ($p = 0,8264$), samt IDC og FA ($p = 0,5268$). Boksplott 4-8 (A) og 4-9 (A) viser at den benigne gruppen og gruppen med FA er preget av statistiske uteliggere.

VOI-95 persentil – Gjennomsnittlig K^{trans} er estimert til $0,106 \text{ min}^{-1} (\pm 0,068 \text{ min}^{-1})$ for maligne lesjoner, og $0,088 \text{ min}^{-1} (\pm 0,058 \text{ min}^{-1})$ for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig K^{trans} estimert til $0,115 \text{ min}^{-1} (\pm 0,069 \text{ min}^{-1})$ for IDC, og $0,089 \text{ min}^{-1} (\pm 0,055 \text{ min}^{-1})$ for FA. Basert på tumorvolumenes 95 persentil viser biomarkør K^{trans} ingen statistisk signifikans vedrørende differensieringen av maligne og benigne brystlesjoner ($p = 0,5201$), samt IDC og FA ($p = 0,3314$). Tilsvarende viser boksplott 4-8 (A) og 4-9 (A) at den benigne gruppen og gruppen med FA er preget av statistiske uteliggere.

4.4.2 Ratekonstant, k_{ep}

VOI-gjennomsnitt – Gjennomsnittlig k_{ep} er estimert til $0,203 \text{ min}^{-1} (\pm 0,1 \text{ min}^{-1})$ for maligne lesjoner, og $0,17 \text{ min}^{-1} (\pm 0,065 \text{ min}^{-1})$ for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig k_{ep} estimert til $0,221 \text{ min}^{-1} (\pm 0,11 \text{ min}^{-1})$ for IDC, og $0,173 \text{ min}^{-1} (\pm 0,049 \text{ min}^{-1})$ for FA. Basert på tumorvolumenes gjennomsnittsverdi viser biomarkør k_{ep} ingen statistisk signifikans vedrørende differensieringen av maligne og benigne brystlesjoner ($p = 0,6964$), samt IDC og FA ($p = 0,3536$).

VOI-95 persentil – Gjennomsnittlig k_{ep} er estimert til $0,395 \text{ min}^{-1} (\pm 0,145 \text{ min}^{-1})$ for maligne lesjoner, og $0,267 \text{ min}^{-1} (\pm 0,094 \text{ min}^{-1})$ for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig k_{ep} estimert til $0,416 \text{ min}^{-1} (\pm 0,157 \text{ min}^{-1})$ for IDC, og $0,275 \text{ min}^{-1} (\pm 0,083 \text{ min}^{-1})$ for FA. Basert på tumorvolumenes 95-persentil demonstrerer maligne brystlesjoner en signifikant høyere k_{ep} -verdi sammenlignet med benigne brystlesjoner ($p = 0,0058$). Resultatet viser også at biomarkør k_{ep} er signifikant høyere i IDC sammenlignet med FA ($p = 0,0105$).

4.4.3 EES volum, v_e

VOI-gjennomsnitt – Gjennomsnittlig v_e er estimert til $0,361 (\pm 0,306)$ for maligne lesjoner, og $0,372 (\pm 0,243)$ for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig v_e estimert til $0,4 (\pm 0,334)$ for IDC, og $0,392 (\pm 0,238)$ for FA. Basert på tumorvolumenes gjennomsnittsverdi viser biomarkør v_e ingen statistisk signifikans vedrørende differensieringen av maligne og benigne brystlesjoner ($p = 0,6751$), samt IDC og FA ($p = 0,7148$).

VOI-95 persentil – Gjennomsnittlig v_e er estimert til $0,694 (\pm 0,475)$ for maligne lesjoner, og $0,651 (\pm 0,375)$ for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig v_e estimert til $0,746 (\pm 0,495)$ for IDC, og $0,683 (\pm 0,38)$ for FA. Basert på tumorvolumenes 95-persentil viser biomarkør v_e ingen statistisk signifikans

vedrørende differensieringen av maligne og benigne brystlesjoner ($p = 0,9195$), samt IDC og FA ($p = 0,8132$).

4.4.4 Plasmavolum, v_p

VOI-gjennomsnitt – Gjennomsnittlig v_p er estimert til $0,139 (\pm 0,101)$ for maligne lesjoner, og $0,075 (\pm 0,043)$ for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig v_p estimert til $0,163 (\pm 0,103)$ for IDC, og $0,073 (\pm 0,036)$ for FA. Resultatet viser at maligne brystlesjoner demonstrerer en signifikant høyere v_p -verdi sammenlignet med benigne brystlesjoner ($p = 0,0261$). Dersom IDC og FA betraktes separat demonstrerer IDC en signifikant høyere v_p -verdi ($p = 0,0016$). Boksplott 4-8 (D) og 4-9 (D) viser at de ulike gruppene er preget av uteliggere. Dette gjelder spesielt i den maligne gruppen og gruppen for IDC.

VOI-95 persentil – Gjennomsnittlig v_p er estimert til $0,236 (\pm 0,135)$ for maligne lesjoner, og $0,134 (\pm 0,068)$ for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig v_p estimert til $0,261 (\pm 0,128)$ for IDC, og $0,13 (\pm 0,058)$ for FA. Resultatet viser at maligne brystlesjoner demonstrerer en signifikant høyere v_p -verdi sammenlignet med benigne brystlesjoner ($p = 0,0094$), samt at IDC demonstrerer en signifikant høyere v_p -verdi sammenlignet med FA ($p = 0,0008$). Også her viser boksplott 4-8 (D) og 4-9 (D) at gruppen med IDC er noe preget av statistiske uteliggere.

4.5 Tumor karakterisering ved anvendelse av kvalitative DCE-MRI biomarkører

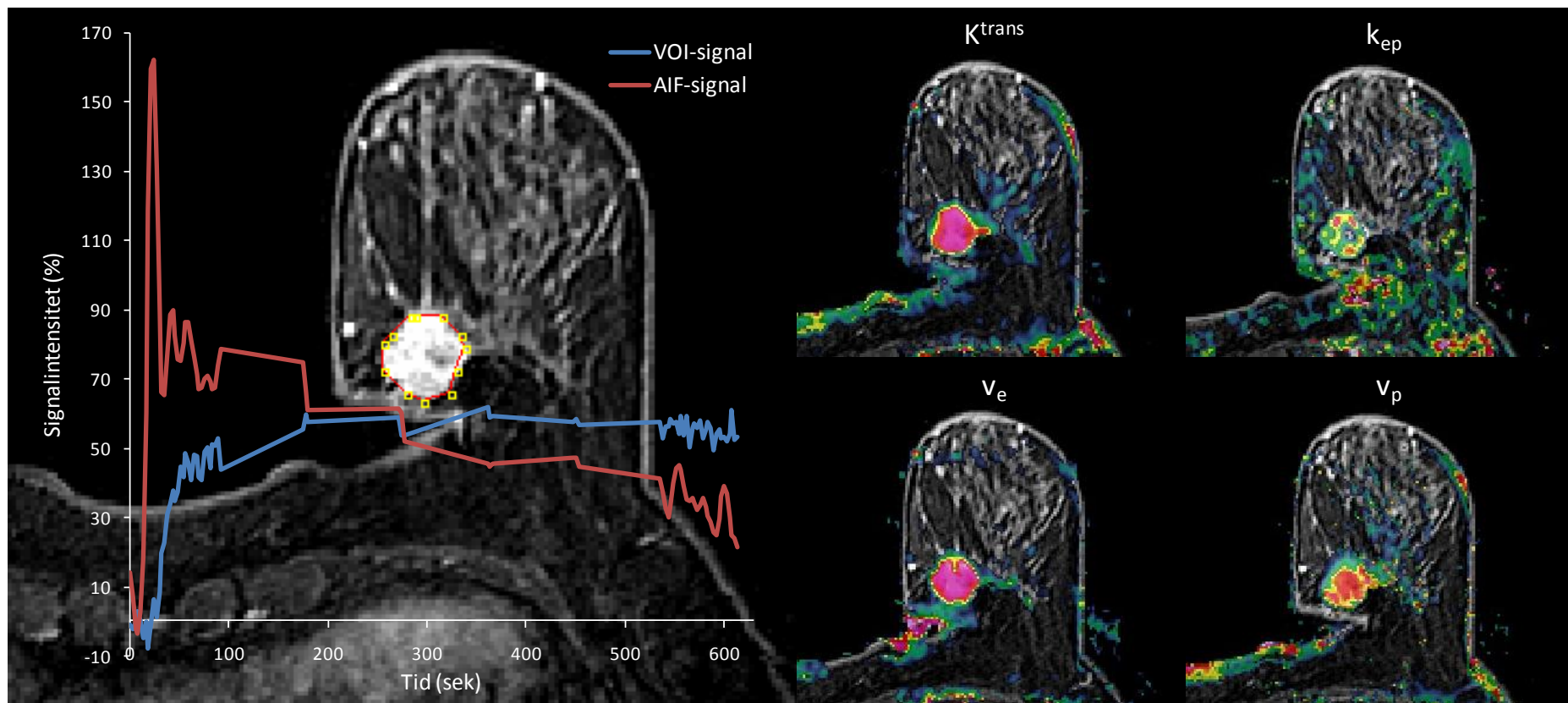
De kvalitative biomarkørene er estimert ved bruk av en farmakokinetisk to-roms modellen. Den anvendte AIF bestemmes ved å tilpasse en idealisert mono-eksponentiell inputfunksjon. Da den aktuelle modell-baserte metoden ikke forutsetter bestemmelsen av en individuell inputfunksjon, er alle pasientene inkludert i analysen.

Fra den kvalitative analysen er det funnet at biomarkørenes VOI-95 persentil generelt demonstrerer en høyere prediktiv evne med hensyn til å skille malignt vev fra benigne lesjoner, samt differensiering mellom IDC og FA. Mann-Whitney U test utpeker k_{ep} som biomarkør med signifikant korrelasjon med malignitet, samt k_{ep} og v_e som biomarkører med signifikant evne til å differensiere mellom FA og IDC.

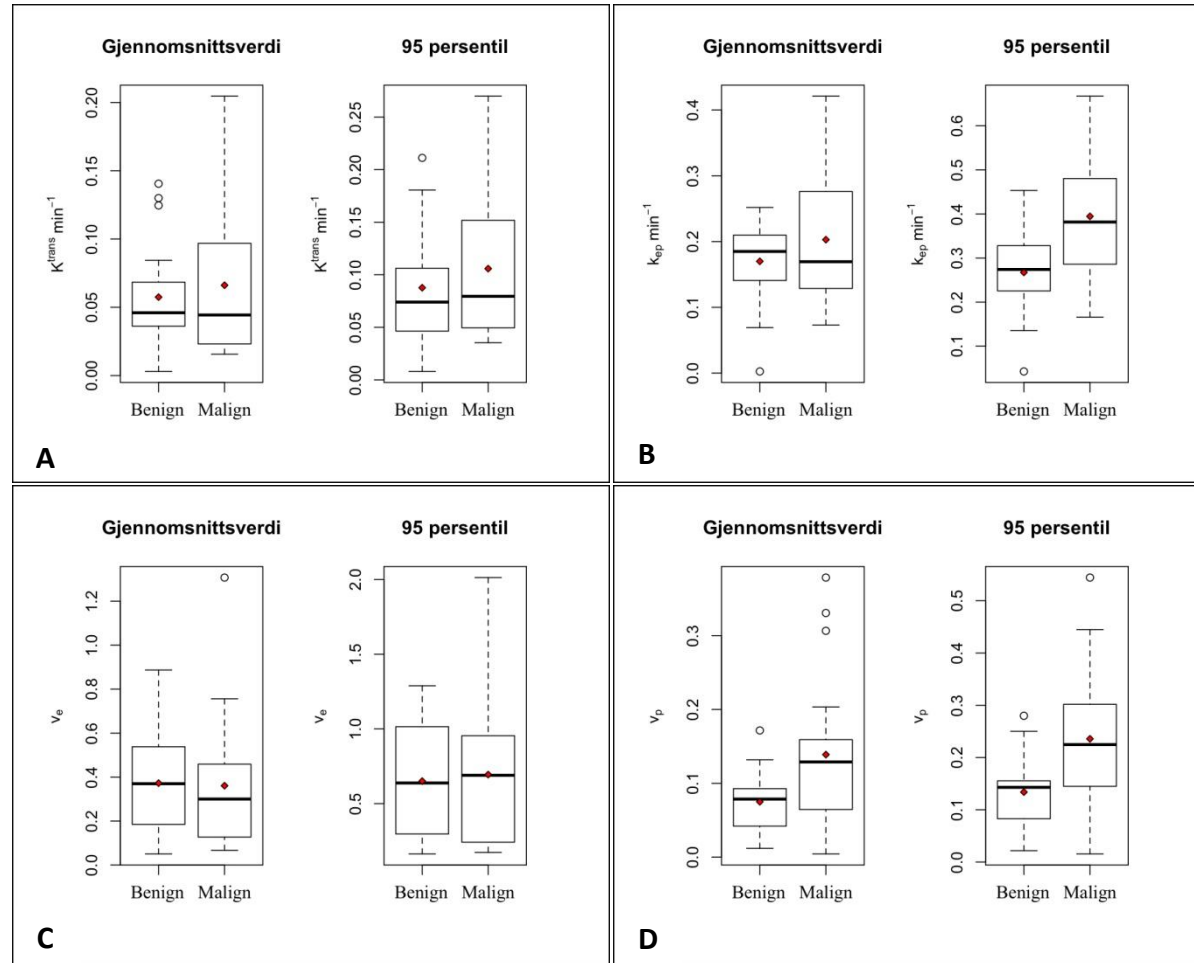
Gjennomsnittlig VOI-verdi og VOI-95 persentilen til de kvalitative DCE-MRI biomarkørene er presentert med boksplott, som funksjon av grupperingsstrategi 1 og 2, i figur 4-10. Resultatet fra hver biomarkør er også presentert i form av de respektive gruppenes gjennomsnittsverdi og standardavvik.

4.5.1 Volumoverføringskonstant, K^{trans}

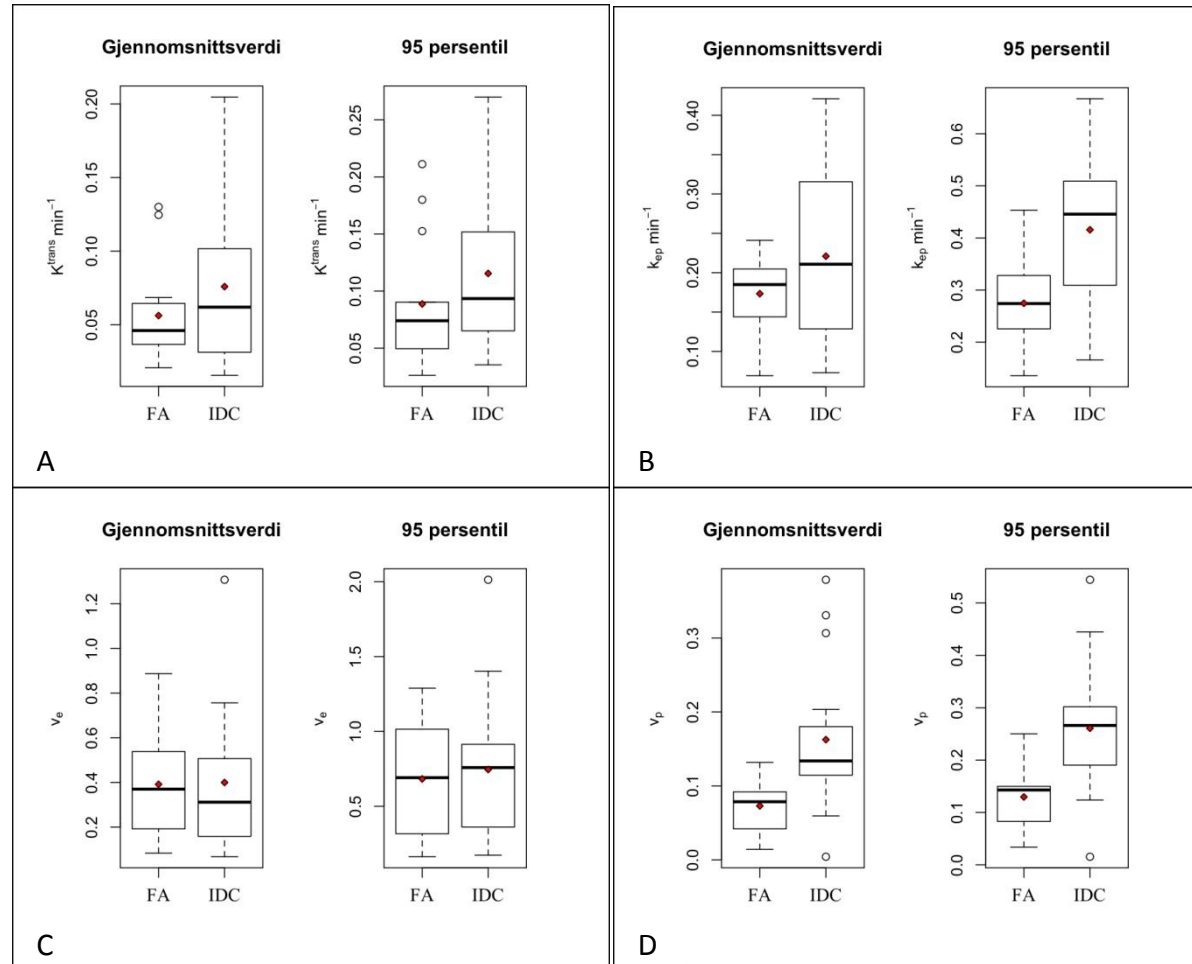
VOI-gjennomsnitt – Gjennomsnittlig K^{trans} er estimert til $1,497 \text{ min}^{-1} (\pm 0,872 \text{ min}^{-1})$ for maligne lesjoner, og $1,482 \text{ min}^{-1} (\pm 1,348 \text{ min}^{-1})$ for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig K^{trans} estimert til $1,513 \text{ min}^{-1} (\pm 0,911 \text{ min}^{-1})$ for IDC, og $1,548 \text{ min}^{-1} (\pm 1,424 \text{ min}^{-1})$ for FA. Basert på tumorvolumenes gjennomsnittsverdi demonstrerer den kvalitative biomarkøren K^{trans} ingen statistisk signifikans vedrørende differensieringen av maligne og benigne brystlesjoner ($p = 0,5735$), samt IDC og FA ($p = 0,667$). Boksplott 4-10 (A) og (D) viser at den benigne gruppen og gruppen med FA er preget av statistiske uteliggere.



Figur 4-7: Illustrasjon av kvantitative DCE-MRI biomarkører for en 46 år gammel kvinne med IDC, samt den observerte dynamiske signalintensiteten fra avmerket ROI og pasientens direkte målte AIF. Estimeringen av de farmakokinetiske biomarkørene utføres ved å modellere signalet fra hver voxel med den anvendte AIF. Graden av overlapp mellom AIF og voxelsignal forklares som plasmavolum, og diskrepansen mellom AIF og voxelsignal forklares med lekkasje.



Figur 4-8: Boksplott av gjennomsnittsverdien og 95 persentilen til de kvantitative DCE-MRI biomarkørene, korresponderende med grupperingsstrategi 1. Boksplott fremstiller gruppens markørfordeling i første til fjerde kvartil. I tillegg er fordelings medianverdi og gjennomsnittsverdi fremstilt med henholdsvis heltrukken linje og røde markører. Eventuelle uteliggere illustreres som individuelle punkt utenfor fordelingen. Figuren presenterer boksplott for (A) K^{trans} , (B) k_{ep} , (C) v_e , og (D) v_p .



Figur 4-9: Boksplott av gjennomsnittsverdien og 95 persentilen til de kvantitative DCE-MRI biomarkørene, korresponderende med grupperingsstrategi 2. Boksplott fremstiller gruppens markørfordeling i første til fjerde kvartil. I tillegg er fordelings medianverdi og gjennomsnittsverdi fremstilt med henholdsvis heltrukken linje og røde markører. Eventuelle uteliggere illustreres som individuelle punkt utenfor fordelingen. Figuren presenterer boksplott for (A) K^{trans} , (B) k_{ep} , (C) v_e , og (D) v_p .

VOI-95 persentil – Gjennomsnittlig K^{trans} er estimert til $2,977 \text{ min}^{-1} (\pm 1,85 \text{ min}^{-1})$ for maligne lesjoner, og $2,778 \text{ min}^{-1} (\pm 2,334 \text{ min}^{-1})$ for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig K^{trans} estimert til $2,888 \text{ min}^{-1} (\pm 1,891 \text{ min}^{-1})$ for IDC, og $2,821 \text{ min}^{-1} (\pm 2,277 \text{ min}^{-1})$ for FA. Basert på tumorvolumenes 95-persentil demonstrerer den kvalitative biomarkøren K^{trans} ingen statistisk signifikans vedrørende differensieringen av maligne og benigne brystlesjoner ($p = 0,3902$), samt IDC og FA ($p = 0,5521$). Boksplott 4-10 (A) og (D) viser at de forskjellige gruppene er preget av statistiske uteliggere.

4.5.2 Ratekonstant, k_{ep}

VOI-gjennomsnitt – Gjennomsnittlig k_{ep} er estimert til $0,005 \text{ min}^{-1} (\pm 0,004 \text{ min}^{-1})$ for maligne lesjoner, og $0,003 \text{ min}^{-1} (\pm 0,002 \text{ min}^{-1})$ for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig k_{ep} estimert til $0,005 \text{ min}^{-1} (\pm 0,004 \text{ min}^{-1})$ for IDC, og $0,002 \text{ min}^{-1} (\pm 0,001 \text{ min}^{-1})$ for FA. Basert på tumorvolumenes gjennomsnittsverdi viser resultatet at maligne brystlesjoner besitter en signifikant høyere k_{ep} -verdi sammenlignet med benigne brystlesjoner ($p = 0,0073$), samt at IDC besitter en signifikant høyere k_{ep} -verdi sammenlignet med FA ($p = 0,0005$). Boksplott 4-10 (B) og (E) viser at den maligne gruppen og gruppen med IDC er preget av statistiske uteliggere.

VOI-95 persentil – Gjennomsnittlig k_{ep} er estimert til $0,012 \text{ min}^{-1} (\pm 0,011 \text{ min}^{-1})$ for maligne lesjoner, og $0,006 \text{ min}^{-1} (\pm 0,006 \text{ min}^{-1})$ for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig k_{ep} estimert til $0,014 \text{ min}^{-1} (\pm 0,012 \text{ min}^{-1})$ for IDC, og $0,004 \text{ min}^{-1} (\pm 0,0003 \text{ min}^{-1})$ for FA. Basert på tumorvolumenes 95-persentil viser resultatet at maligne lesjoner besitter en signifikant høyere k_{ep} -verdi sammenlignet med benigne brystlesjoner ($p = 0,0033$), samt at IDC besitter en signifikant høyere k_{ep} -verdi sammenlignet med FA ($p = 0,0003$). Boksplott 4-10 (B) og (E) viser også her forekomsten av statistiske uteliggere i de forskjellige gruppene.

4.5.3 EES volum, v_e

VOI-gjennomsnitt – Gjennomsnittlig v_e er estimert til $283 (\pm 117)$ for maligne lesjoner, og $321 (\pm 147)$ for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig v_e estimert til $267 (\pm 112)$ for IDC, og $341 (\pm 115)$ for FA. Basert på tumorvolumenes gjennomsnittsverdi viser den kvalitative biomarkøren v_e ingen statistisk signifikans vedrørende differensieringen av maligne og benigne brystlesjoner ($p = 0,3611$), samt IDC og FA ($p = 0,1306$). Boksplott 4-10 (F) viser at FA demonstrerer en noe høyere v_e -verdi sammenlignet med IDC, men at verdiene i disse to gruppene i stor grad overlapper.

VOI-95 persentil – Gjennomsnittlig v_e er estimert til $583 (\pm 195)$ for maligne lesjoner, og $681 (\pm 209)$ for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig v_e estimert til $545 (\pm 187)$ for IDC, og $743 (\pm 104)$ for FA. Resultatet viser at benigne lesjoner generelt besitter en noe høyere v_e -verdi sammenlignet med maligne lesjoner. Imidlertid er denne forskjellen ikke statistisk signifikant ($p = 0,1304$). Dersom IDC og FA betraktes separat viser resultatet at FA besitter en signifikant høyere v_e -verdi ($p = 0,0052$). Boksplott 4-10 (C) viser at den benigne gruppen er preget av to statistiske uteliggere. Disse har innflytelse på gruppens estimerte gjennomsnittsverdi og standardavvik.

4.6 Tumor karakterisering ved anvendelse av kvantitativ DSC-MRI biomarkør

Den transversale relaksasjonsraten estimeres på basis av det målte DCE-signal fra et dobbelt-ekko system, under forutsetning om en mono-eksponentiell avhengig signalforandring mellom de to ekkotidene. Teorien bak denne metoden er Dette er presentert i kapittel 3.5.3.

Et illustrativt kasus av den dynamiske transversale relaksasjonsraten er presentert i figur 4-11. Figuren viser den dynamiske R_2^* -kurven fra en 38 år gammel kvinne med invasivt duktalt karsinom (IDC), illustrert med ROI.

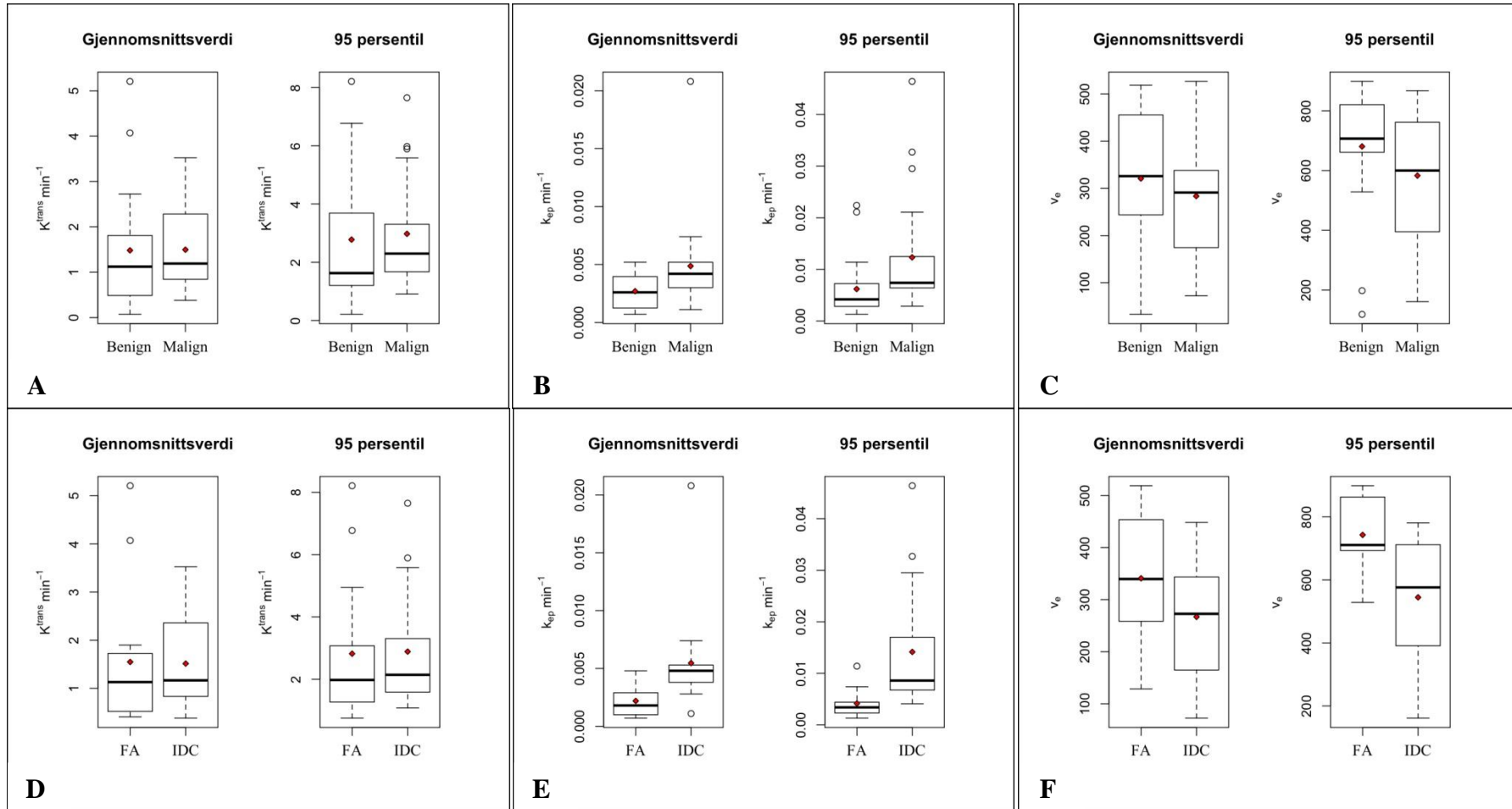
Fra pasientenes DSC-opptak er det i dette studiet er det funnet at den kvantitative biomarkøren R_2^* -peak_{enh} demonstrerer en signifikant prediktiv evne med hensyn til å skille malignt vev fra benigne lesjoner, samt differensiering av IDC og FA. R_2^* -peak_{enh} demonstrerer en høy prediktiv evne både når den estimeres fra tumorvolumenes gjennomsnittsverdi og 95-persentil.

Tumorvolumenes gjennomsnittsverdi og 95-persentil til den kvantitative DSC-MRI biomarkøren er presentert med boksplott, som funksjon av grupperingsstrategi 1 og 2, i figur 4-12. Resultatet er også presentert i form av de respektive gruppens gjennomsnittsverdi og standardavvik.

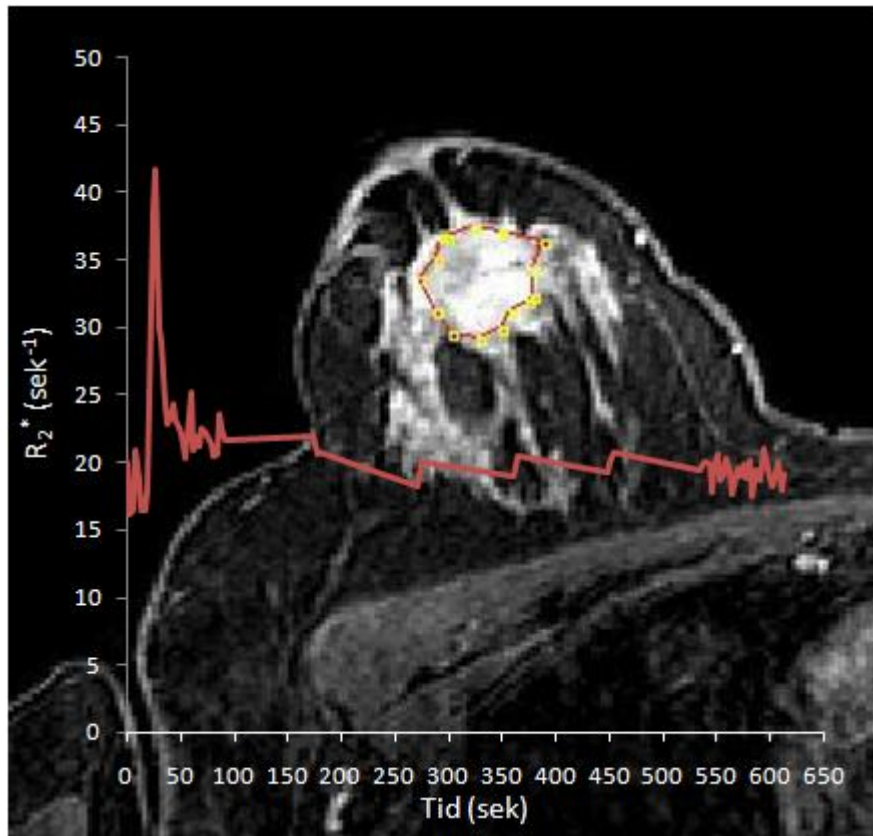
4.6.1 Maksimal transversal relaksasjonsrate, R_2^* -peak_{enh}

VOI-gjennomsnitt – Gjennomsnittlig R_2^* -peak_{enh} er estimert til $11,8 \text{ sek}^{-1} (\pm 3,8 \text{ sek}^{-1})$ for maligne lesjoner, og $7,9 \text{ sek}^{-1} (\pm 2,3 \text{ sek}^{-1})$ for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig R_2^* -peak_{enh} estimert til $12,3 \text{ sek}^{-1} (\pm 3,9 \text{ sek}^{-1})$ for IDC, og $8,2 \text{ sek}^{-1} (\pm 2,7 \text{ sek}^{-1})$ for FA. Basert på tumorvolumenes gjennomsnittsverdi demonstrerer maligne brystlesjoner en signifikant høyere R_2^* -peak_{enh} sammenlignet med benigne brystlesjoner ($p = 0,0008$). Resultatet viser også at IDC besitter en signifikant høyere R_2^* -peak_{enh} sammenlignet med FA ($p = 0,0021$).

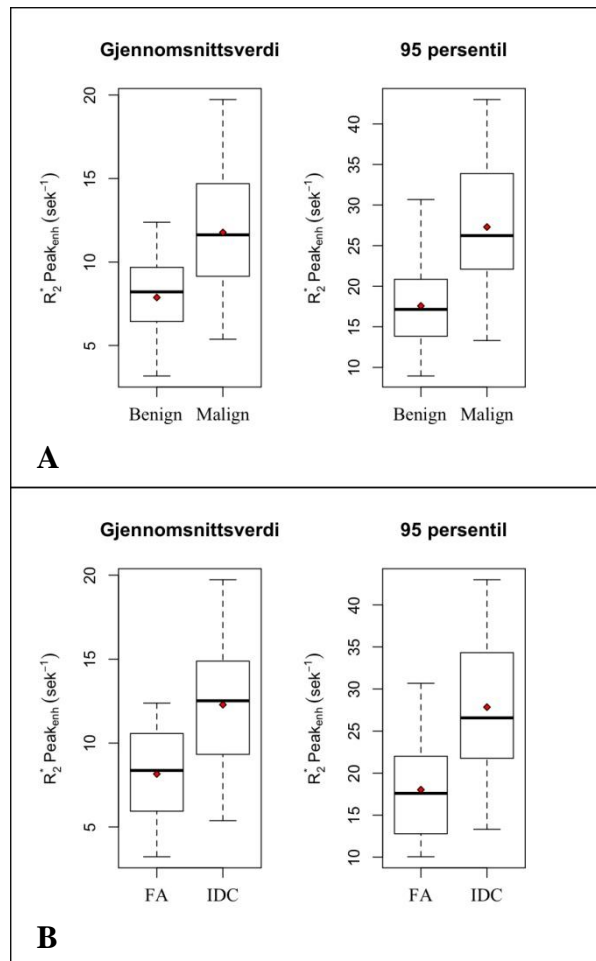
VOI-95 persentil – Gjennomsnittlig R_2^* -peak_{enh} er estimert til $27,3 \text{ sek}^{-1} (\pm 7,8 \text{ sek}^{-1})$ for maligne lesjoner, og $17,6 \text{ sek}^{-1} (\pm 5,7 \text{ sek}^{-1})$ for benigne lesjoner. Videre er gjennomsnittlig R_2^* -peak_{enh} estimert til $27,8 \text{ sek}^{-1} (\pm 8,1 \text{ sek}^{-1})$ for IDC, og $18,0 \text{ sek}^{-1} (\pm 6,0 \text{ sek}^{-1})$ for FA. Basert på tumorvolumenes 95-persentil demonstrerer maligne brystlesjoner en signifikant høyere R_2^* -peak_{enh} sammenlignet med benigne brystlesjoner ($p < 0,0001$). Resultatet viser også at IDC besitter en signifikant høyere R_2^* -peak_{enh} sammenlignet med FA ($p = 0,0007$).



Figur 4-10: Boksplott av gjennomsnittsverdien og 95 persentilen til de kvalitative DCE-MRI biomarkørene, korresponderende med grupperingsstrategi 1 og 2. Boksplott fremstiller gruppens markørfordeling i første til fjerde kvartil. I tillegg er fordelings medianverdi og gjennomsnittsverdi fremstilt med henholdsvis heltrukken linje og røde markører. Eventuelle uteliggere illustreres som individuelle punkt utenfor fordelingen. Figuren presenterer boksplott for (A og D) K^{trans} , (B og E) k_{ep} og (C og F) v_e .



Figur 4-11: Illustrasjon av den temporale transversale relaksasjonsraten i en 38 år gammel kvinne med invasivt duktalt karsinom (IDC). Kurven er ekstrahert fra den inntegnede ROI, og demonstrerer en karakteristisk skarp topp i tidlig postkontrast fase, forårsaket av den transiente R_2^* -effekten fra det administrerte kontrastmiddelet.



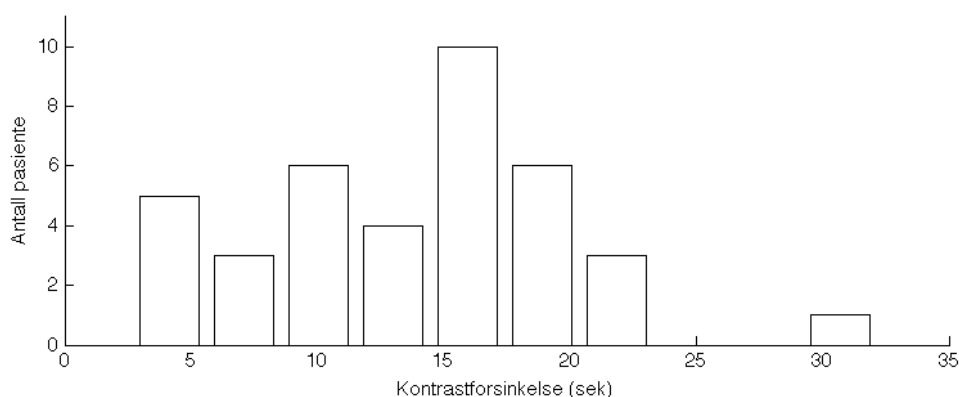
Figur 4-12: Boksplott av gjennomsnittsverdien og 95 persentilen til den kvantitative DSC-MRI biomarkøren $R_2^* \text{-peak}_{enh}$ korresponderende med grupperingsstrategi 1 (A) og 2 (B). Boksplott fremstiller gruppens markørfordeling i første til fjerde kvartil. I tillegg er fordelings medianverdi og gjennomsnittsverdi fremstilt med henholdsvis heltrukken linje og røde markører. Eventuelle uteliggere illustreres som individuelle punkt utenfor fordelingen.

4.7 Betydningen av kontrastforsinkelse ved diagnostisk evaluering av farmakokinetiske biomarkører

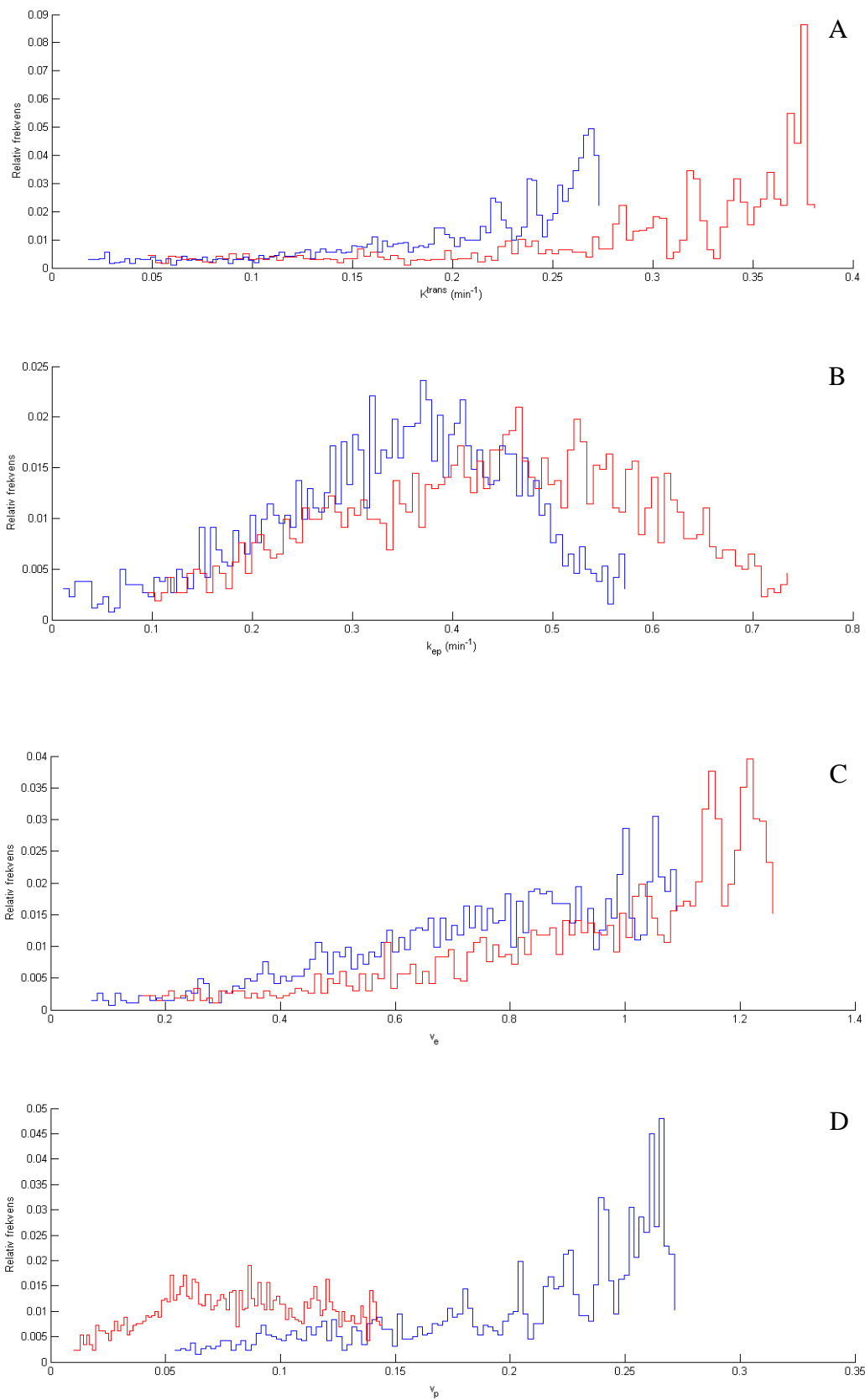
Som nevnt forutsetter den anvendte farmakokinetiske to-roms modellen at kontrastmiddelet ankommer de arterielle voxlene og vevet av interesse ved samme tidspunkt. I dette studiet er det imidlertid funnet at det eksisterer en betydelig kontrastforsinkelse (KF), og at denne kan føre til estimeringsfeil og økt usikkerhet av modellens biomarkører dersom den ikke korrigeres for. KF er i dette studiet registrert individuelt for hver pasient ved å måle tidsintervallet mellom kontrastmiddelets ankomsttid i de arterielle voxlene og vevet av interesse. Figur 4-13 viser fordelingen av KF for studiets pasienter. Denne figuren viser at KF er varierende for ulike pasienter, med en gjennomsnittsverdi på 14 sekunder og variasjonsbredde lik 2,7 – 32,2 sekunder. For å evaluere betydningen av KF er de farmakokinetiske biomarkørene estimert fra en individuelt målt AIF, med og uten KF-korrigerings. Figur 4-14 demonstrerer betydningen denne forsinkelsesfaktoren har for de farmakokinetiske biomarkørene i en pasient. Figuren viser histogramfordelingen av modellens fire biomarkører estimert med og uten KF-korrigerings. I det aktuelle kasus er det registrert en kontrastforsinkelse mellom de arterielle voxlene og vevet av interesse på 10,7 sekund. Observasjonene fra figur 4-14 antyder en overestimering av overføringskonstantene, K^{trans} og k_{ep} , samt fraksjonsvolumet v_e dersom KF er gjeldende, og en underestimering av fraksjonsvolumet til plasma, v_p .

Betydningen av KF er i dette studiet evaluert ved å bruke pasientenes biomarkørverdier estimert fra tumorvolumenes gjennomsnitt. I tillegg antas det at de KF-korrigerede biomarkørverdiene representerer en mer korrekt farmakokinetisk verdi.

Den KF-korrigerede gjennomsnittlige volumoverføringskonstanten, K^{trans} , er estimert til $0,066 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 0,053 \text{ min}^{-1}$) for maligne lesjoner, og $0,057 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 0,039 \text{ min}^{-1}$) for benigne lesjoner. Gjennomsnittlig K^{trans} , uten KF-korrigerings, er estimert til $0,13 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 0,078 \text{ min}^{-1}$) for maligne lesjoner og $0,111 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 0,066 \text{ min}^{-1}$) for benigne lesjoner. Dette tilsvarer en differanse på $0,064 \text{ min}^{-1}$ for maligne lesjoner og $0,054 \text{ min}^{-1}$ for benigne lesjoner, og er ekvivalent med en prosentvis overestimeringsfeil på henholdsvis 97 og 95 %.



Figur 4-13: Histogram over pasientenes kontrastforsinkelse, bestemt fra tidsintervallet mellom kontrastmiddelets ankomsttid i de arterielle voxlene til vevet av interesse. Én pasient har KF over 22 sekunder, med en målt KF på 32,2 sekunder.



Figur 4-14: Histogrammer av de farmakokinetiske biomarkørene (A) K^{trans} , (B) k_{ep} , (C) v_e og (D) v_p for en 60 år gammel pasient med IDC. Histogrammene illustrerer fordelingen av markørverdiene kalkulert med KF-korrigerings (blå linje) og uten KF-korrigerings (rød linje).

Den KF-korrigerte gjennomsnittlige ratekonstanten, k_{ep} , er estimert til $0,203 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 0,101 \text{ min}^{-1}$) for maligne lesjoner, og $0,17 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 0,065 \text{ min}^{-1}$) for benigne lesjoner. Gjennomsnittlig k_{ep} , uten KF-korrigeringsfeil, er estimert til $0,369 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 0,169 \text{ min}^{-1}$) for maligne lesjoner og $0,289 \text{ min}^{-1}$ ($\pm 0,18 \text{ min}^{-1}$) for benigne lesjoner. Dette tilsvarer en differanse på $0,166 \text{ min}^{-1}$ for maligne lesjoner og $0,119 \text{ min}^{-1}$ for benigne lesjoner, og er ekvivalent med en prosentvis overestimeringsfeil på henholdsvis 82 og 70 %.

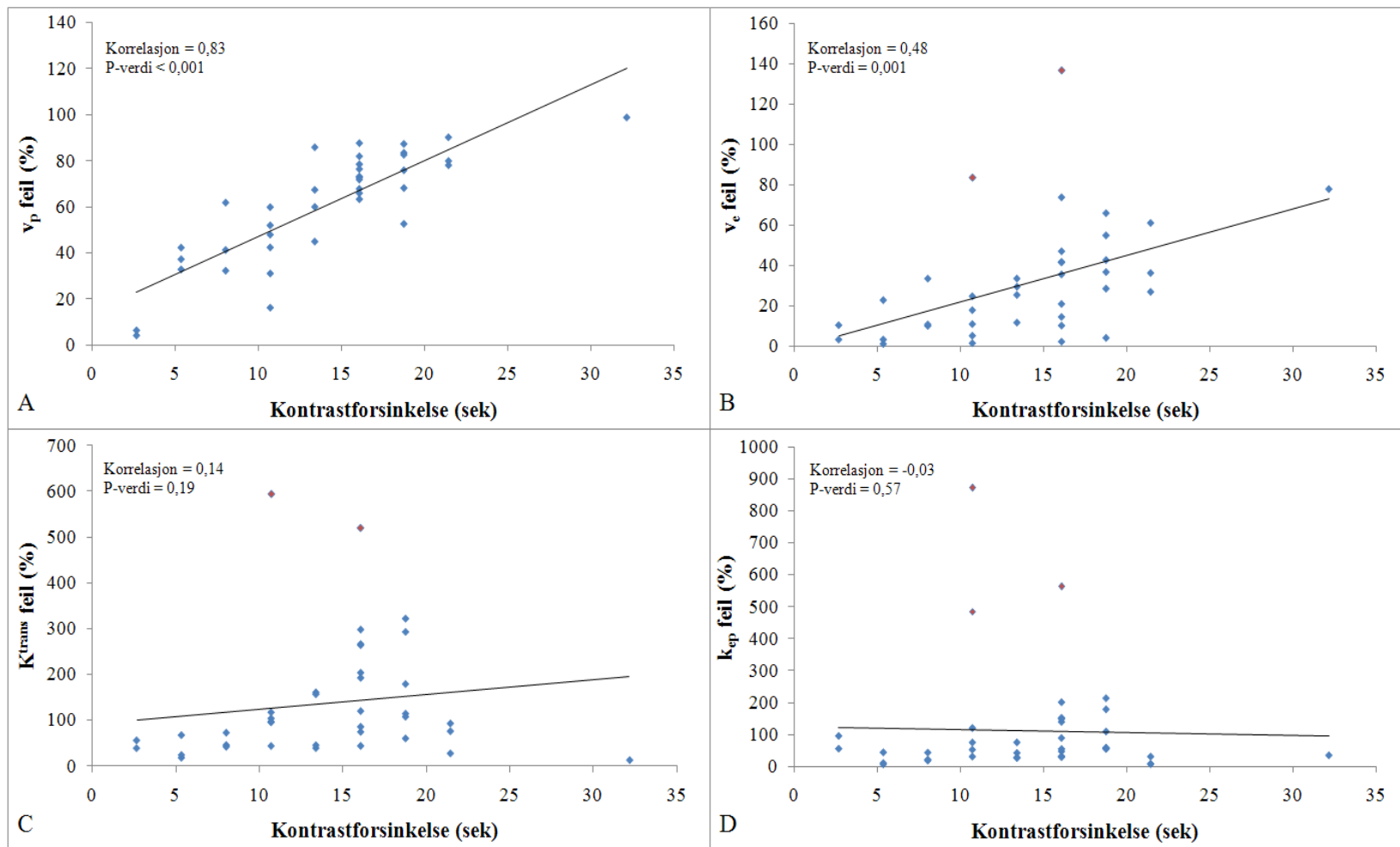
Det KF-korrigerte gjennomsnittlige fraksjonsvolumet, v_e , er estimert til $0,361$ ($\pm 0,306$) for maligne lesjoner, og $0,372$ ($\pm 0,243$) for benigne lesjoner. Gjennomsnittlig v_e , uten KF-korrigeringsfeil, er estimert til $0,445$ ($\pm 0,324$) for maligne lesjoner og $0,444$ ($\pm 0,266$) for benigne lesjoner. Dette tilsvarer en differanse på $0,084$ for maligne lesjoner og $0,072$ for benigne lesjoner, og er ekvivalent med en prosentvis overestimeringsfeil på henholdsvis 23 og 19 %.

Det KF-korrigerte gjennomsnittlige fraksjonsvolumet, v_p , er estimert til $0,139$ ($\pm 0,101$) for maligne lesjoner, og $0,075$ ($\pm 0,043$) for benigne lesjoner. Gjennomsnittlig v_p , uten KF-korrigeringsfeil, er estimert til $0,074$ ($\pm 0,093$) for maligne lesjoner og $0,026$ ($\pm 0,018$) for benigne lesjoner. Dette tilsvarer en differanse på $0,065$ for maligne lesjoner og $0,049$ for benigne lesjoner, og er ekvivalent med en prosent underestimeringsfeil på henholdsvis 47 og 65 %.

Antatt at de korrigerte markørverdiene er mer korrekt, indikerer resultatene at biomarkørene K^{trans} , k_{ep} og v_e overestimeres dersom KF eksisterer, samt at v_p underestimeres. Figur 4-15 viser korrelasjonen mellom prosentvis feilestimering av de farmakokinetiske biomarkørene og KF. Eventuelle uteliggere er fremvist som røde plottmarkører. Biomarkørene v_p og v_e viser en signifikant positiv korrelasjon mellom KF-magnitudo og prosentvis estimeringsfeil. Korrelasjonskoeffisientene er estimert til henholdsvis 0,83 og 0,48, som korresponderer med en p-verdi på henholdsvis $p < 0,001$ og $p = 0,001$. Dette vil si at en økning av KF-magnituden vil gi en økt estimeringsfeil av v_p og v_e . Biomarkør K^{trans} og k_{ep} viser ingen signifikant korrelasjon mellom prosentvis estimeringsfeil og KF-magnitudo. Korrelasjonskoeffisientene er estimert til henholdsvis 0,14 og -0,03, som korresponderer med en p-verdi på henholdsvis $p = 0,19$ og $p = 0,57$. Imidlertid antyder resultatet at eventualiteten av KF vil generere vesentlige estimeringsfeil av K^{trans} og k_{ep} , samt at feilestimering av K^{trans} i større grad påvirkes av KF-magnituden sammenlignet med k_{ep} .

KF og dens relasjon til estimeringsfeil kan forklares ved å henvise til den farmakokinetiske to-roms modellen: Dersom KF er eksisterende vil en mindre andel av det målte vevssignalet kunne skaleres med AIF. Siden overlappingen mellom VOI-kurven og AIF-kurven forklares som plasmavolum, vil denne biomarkøren underestimeres som følge av KF. Videre vil en større andel av VOI-kurven demonstrere diskrepans med AIF-kurven, noe to-roms modellen forklarer med lekkasje. Konsekvensen av dette er en overestimering av biomarkørene K^{trans} og k_{ep} , som beskriver bevegelsen av kontrastmiddel mellom plasmarommet og EES. EES volumet, v_e , er gitt som forholdet mellom K^{trans} og k_{ep} . Resultatet antyder at feilestimering av K^{trans} i større grad påvirkes av KF-magnituden sammenlignet med k_{ep} . Som følge av dette overestimeres EES volumet, v_e , med økende KF-magnitudo.

Resultatet viser at estimeringen av farmakokinetiske biomarkører basert på to-roms modellen, forutsatt en individuell målt AIF, påvirkes av KF mellom de arterielle voxlene og vevet av interesse. Oppnåelsen av robuste farmakokinetiske biomarkører krever derfor en korrigeringsfaktor mellom de arterielle voxlene og vevet av interesse.



Figur 4-15: Forholdet mellom prosentvis feilestimering av de farmakokinetiske biomarkørene (A) v_p , (B) v_e , (C) K^{trans} og (D) k_{ep} , som funksjon av kontrastforsinkelse (KF). Studiet viser at overføringskonstantene K^{trans} og k_{ep} , samt volumfraksjonen v_e overestimeres relativ til reell verdi dersom KF ikke korrigeres for. Studiet viser også at volumfraksjonen, v_p , underestimeres når KF er eksisterende. Eventuelle uteliggere er fremvist med røde punkt.

4.8 Forbedret diagnostisk prestasjon av DCE-MRI ved normalisering av farmakokinetiske biomarkører

Anvendelsen av en kvantitativ farmakokinetisk evaluering av abnormalt brystvev krever en nøyaktig bestemmelse av AIF. I dette studiet er det imidlertid funnet at en adekvat måling av AIF ofte er svært vanskelig og i noen tilfeller uoppnåelig. Som følge av dette er det i denne studien utviklet en metode for å redusere estimeringsfeil ved å normalisere de estimerte biomarkørene med farmakokinetiske egenskaper i normalt brystparenkym. Metoden tillater på denne måten identifisering av forholdet mellom farmakokinetiske egenskaper i brystets parenkymvev og cancertev. For de respektive pasientene er biomarkørenes VOI-95 persentil normalisert med hensyn til den gjennomsnittlige parenkymverdien av de korresponderende biomarkørene.

Dette studiet viser at anvendelsen av en normaliseringsmetode potensielt kan forbedre den diagnostiske prestasjonen av den farmakokinetiske to-roms modellen, ved å redusere eventuelle feil i den målte AIF. Mann-Whitney U test utpeker den normaliserte K^{trans} , k_{ep} og v_p som biomarkører med signifikant korrelasjon med malignitet, samt K^{trans} , v_e og v_p som biomarkører med signifikant evne til å differensiere mellom FA og IDC.

Den initielle og normaliserte verdien til de kvantitative DCE-MRI biomarkørene er presentert med boksplott, som funksjon av grupperingsstrategi 1 og 2, i henholdsvis figur 4-16 og 4-17. Resultatet er også presentert i form av de respektive gruppenes gjennomsnittsverdi og standardavvik.

4.8.1 Normalisert K^{trans}

Den gjennomsnittlige normaliserte K^{trans} -kvotienten er estimert til $5,36 (\pm 2,10)$ for maligne lesjoner, og $3,17 (\pm 1,57)$ for benigne lesjoner. Videre er den gjennomsnittlige normaliserte K^{trans} -kvotienten estimert til $5,84 (\pm 2,18)$ for IDC, og $2,96 (\pm 1,06)$ for FA. Resultatet viser at maligne lesjoner besitter en signifikant høyere K^{trans} -kvotient sammenlignet med benigne lesjoner ($p = 0,001$). I tillegg viser resultatet at IDC besitter en signifikant høyere K^{trans} -kvotient sammenlignet med FA ($p = 0,0002$).

4.8.2 Normalisert k_{ep}

Den gjennomsnittlige normaliserte k_{ep} -kvotienten er estimert til $3,18 (\pm 1,02)$ for maligne lesjoner, og $2,37 (\pm 0,65)$ for benigne lesjoner. Videre er den gjennomsnittlige normaliserte k_{ep} -kvotienten estimert til $3,11 (\pm 1,11)$ for IDC, og $2,40 (\pm 0,47)$ for benigne lesjoner. Resultatet viser at maligne lesjoner besitter en signifikant høyere k_{ep} -kvotient sammenlignet med benigne lesjoner ($p = 0,022$). IDC viser generelt en høyere k_{ep} -kvotient sammenlignet med FA. Imidlertid er den observerte forskjellen ikke statistisk signifikant ($p = 0,102$).

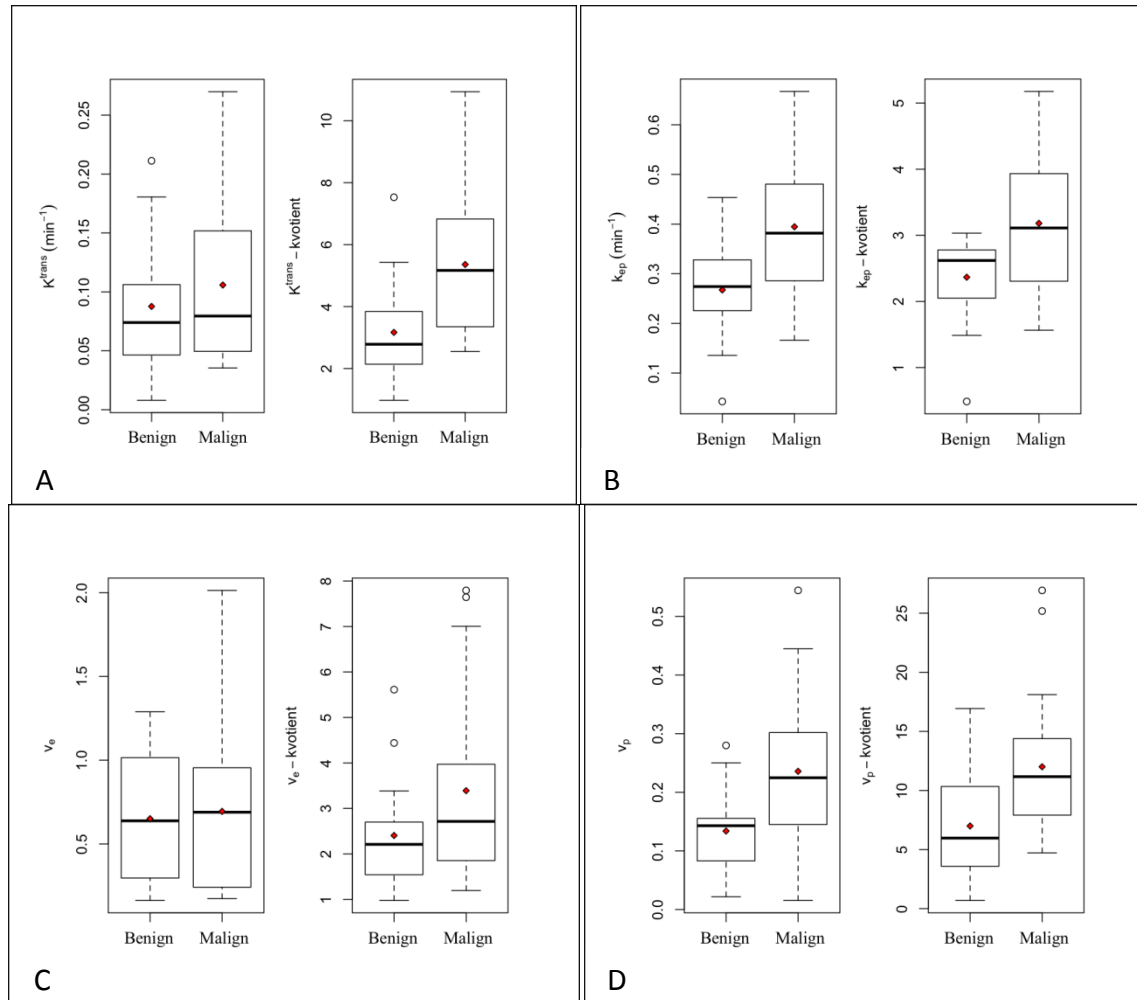
4.8.3 Normalisert v_e

Den gjennomsnittlige normaliserte v_e -kvotienten er estimert til $3,39 (\pm 2,16)$ for maligne lesjoner, og $2,40 (\pm 1,17)$ for benigne lesjoner. Videre er den gjennomsnittlige normaliserte v_e -kvotienten estimert til $3,86 (\pm 2,28)$ for IDC, og $2,45 (\pm 1,28)$ for FA. Resultatet viser at maligne lesjoner generelt besitter en noe høyere v_e -kvotient sammenlignet med FA. Imidlertid demonstrerer denne biomarkøren ingen statistisk signifikans vedrørende differensieringen av maligne og

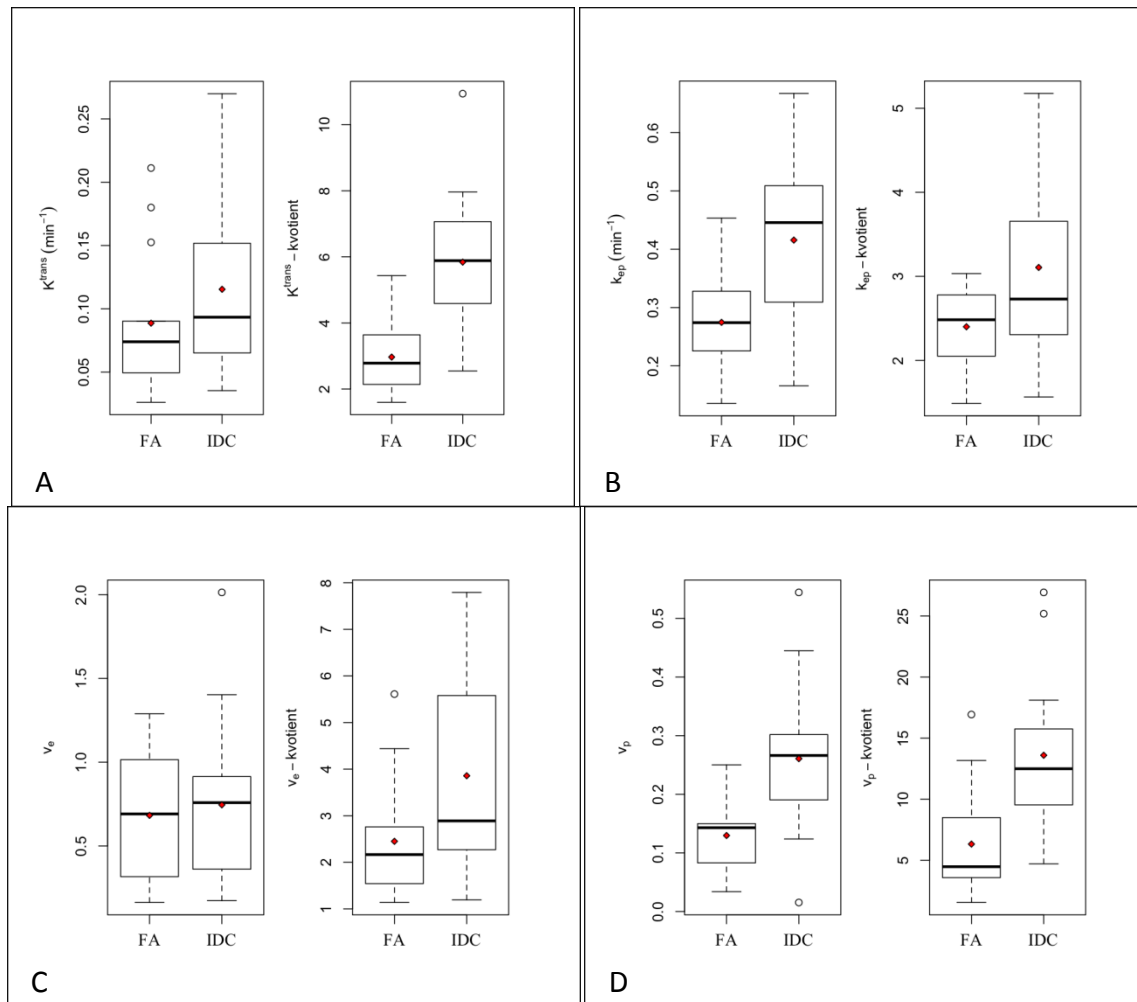
benigne lesjoner ($p = 0,167$). Dersom IDC og FA betraktes separat demonstrerer IDC en signifikant høyere v_e -kvotient sammenlignet med FA ($p = 0,041$). Boksplott 4-16 (C) og 4-17 (C) viser at de noen av gruppene er preget av statistiske uteliggere.

4.8.4 Normalisert v_p

Den gjennomsnittlige normaliserte v_p -kvotienten er estimert til 12,0 ($\pm 6,05$) for maligne lesjoner, og 6,99 ($\pm 5,03$) for benigne lesjoner. Videre er den gjennomsnittlige normaliserte v_p -kvotienten estimert til 13,6 ($\pm 6,15$) for IDC, og 6,33 ($\pm 4,60$) for FA. Den normaliserte v_p -kvotienten viser en signifikant høyere verdi i maligne lesjoner sammenlignet med benigne lesjoner ($p = 0,008$), samt en signifikant høyere verdi i IDC sammenlignet med FA ($p = 0,0008$). Boksplott 4-16 (D) og 4-17 (D) viser at noen av gruppene er preget av statistiske uteliggere. Dette gjelder spesielt den maligne gruppen og gruppen med IDC.



Figur 4-16: Boksplott av den initielle og normaliserte verdien til de kvantitative DCE-MRI biomarkørene, korresponderende med grupperingsstrategi 1. Boksplott fremstiller gruppens markørfordeling i første til fjerde kvartil. I tillegg er fordelings medianverdi og gjennomsnittsverdi fremstilt med henholdsvis heltrukken linje og røde markører. Eventuelle uteliggere illustreres som individuelle punkt utenfor fordelingen. Figuren presenterer boksplott for (A) K^{trans} , (B) k_{ep} , (C) v_e , og (D) v_p .



Figur 4-17: Boksplott av den initielle og normaliserte verdien til de kvantitative DCE-MRI biomarkørene, korresponderende med grupperingsstrategi 2. Boksplott fremstiller gruppens markørfordeling i første til fjerde kvartil. I tillegg er fordelings medianverdi og gjennomsnittsverdi fremstilt med henholdsvis heltrukken linje og røde markører. Eventuelle uteliggere illustreres som individuelle punkt utenfor fordelingen. Figuren presenterer boksplott for (A) K^{trans} , (B) k_{ep} , (C) v_e , og (D) v_p

Kapittel 5

Statistisk analyse

5.1 Diagnostiske tester av signifikante biomarkører mot histologisk informasjon

I dette studiet er det funnet at de ulike biomarkørene, estimert fra tumorvolumenes 95-persentil, generelt viser den høyeste prediktive evnen. Denne fordelingsverdien betraktes derfor i den diagnostiske analysen. Mann-Whitney U test er i dette studiet utført for å identifisere hvilke biomarkører som er signifikant prediktiv hensyn til å skille en tilstand fra en annen. Imidlertid sier denne testen lite om hvor prediktiv biomarkørene er. Denne informasjonen kan anskaffes ved å utføre diagnostiske tester. Dette er presentert i kapittel 3.7.4. Den diagnostiske testen utføres ved ROC-analyse, og presenteres med diagnostisk nøyaktighet i form av arealet under ROC-kurven, AUC_{ROC} , samt estimerte verdier av henholdsvis sensitivitet og spesifisitet.

5.1.1 Grupperingsstrategi 1

Basert på Mann-Whitney U test er det funnet at totalt ni ulike biomarkører besitter en signifikant evne til å differensiere mellom maligne og benigne brystlesjoner. Disse er presentert i tabell 5-1. I denne tabellen presenteres også resultatet fra den diagnostiske testen. De estimerte ROC-kurvene for de signifikante biomarkørene er fremvist i appendiks B.1.

Resultatet viser at biomarkør R_2^* -peak_{enh} demonstrerer den høyeste diagnostiske nøyaktigheten, med AUC_{ROC} estimert til 0,85. I tillegg viser denne biomarkøren en høy spesifisitet på 84 %, noe som representerer en god prediksjon av benigne lesjoner. Fra den deskriptive bildeanalysen demonstrerer TTP den høyeste prediktive evnen. Også denne viser en høy spesifisitet. ROC-analysen viser også at den normaliserte K^{trans} besitter en god diagnostisk nøyaktighet, med AUC_{ROC} estimert til 0,81.

5.1.2 Grupperingsstrategi 2

Dersom alle IDC og FA betraktes separat viser Mann-Whitney U test at totalt 12 biomarkører besitter en signifikant prediktiv evne. Disse er presentert i tabell 5-2, sammen med resultatet fra den diagnostiske testen. De estimerte ROC-kurvene for de signifikante biomarkørene er fremvist i appendiks B.1.

Fra den diagnostiske testen er det funnet at den normaliserte K^{trans} og kvalitative k_{ep} demonstrerer den høyeste prediktive evnen. For disse to er AUC_{ROC} estimert til 0,89. Med en spesifisitet på 93 % viser den normaliserte K^{trans} en god prediksjon av benigne lesjoner, mens den kvalitative k_{ep} viser en god prediksjon av maligne lesjoner med en sensitivitet på 93 %. Med AUC_{ROC} estimert til 0,87 viser igjen TTP den høyeste prediktive evne fra den deskriptive bildeanalysen. I tillegg viser flere biomarkøren en god prediktiv evne med en diagnostisk nøyaktighet på over 0,8.

Resultatet viser at den diagnostiske prestasjonen generelt forbedres dersom alle IDC og FA betraktes separat.

5.2 Logistisk regresjon med flere biomarkører

Logistisk regresjon er anvendt for å oppnå en optimal tilpasning mellom pasientenes histopatologiske diagnose og de målte biomarkørenes verdier. Dette er utført med det

Biomarkør	AUC _{ROC}	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)
Wash-out	0,72	71	84
TTP	0,81	71	84
Kvantitativ k_{ep}	0,76	60	89
Kvantitativ v_p	0,74	75	78
Normalisert K^{trans}	0,81	70	83
Normalisert k_{ep}	0,71	55	100
Normalisert v_p	0,75	80	61
$k_k k_{ep}$	0,77	90	68
R_2^* -peak _{enh}	0,85	76	84

Tabell 5-1: Presentasjon av diagnostisk nøyaktighet, sensitivitet og spesifisitet for biomarkører som demonstrerer en signifikant prediktiv evne med hensyn til å differensiere mellom maligne og benigne brystlesjoner.

Biomarkør	AUC _{ROC}	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)
Wash-out	0,84	88	71
TTP	0,87	75	93
AUC	0,73	50	93
Peak _{enh}	0,79	75	79
Normalisert K^{trans}	0,89	80	93
Normalisert v_e	0,72	60	79
Normalisert v_p	0,85	93	72
Kvantitativ k_{ep}	0,78	60	93
Kvantitativ v_p	0,85	73	93
Kvalitativ k_{ep}	0,89	93	79
Kvalitativ v_e	0,79	69	93
R_2^* -peak _{enh}	0,85	88	72

Tabell 5-2: Presentasjon av diagnostisk nøyaktighet, sensitivitet og spesifisitet for biomarkører som demonstrerer en signifikant prediktiv evne med hensyn til å differensiere mellom IDC og FA.

formål å identifisere en raffinert modellering av lesjonenes respektive sannsynlighet for malignitet. I dette studiet konstrueres den logistiske modellen med en baklengs trinnvis elimineringsstrategi av kovariater, og innebærer konstruksjonen av en initiell regresjonsmodell som inkluderer de fem mest signifikante biomarkører. Modellens utgangspunkt bestemmes på basis av biomarkørenes p -verdi, estimert ved Mann-Whitney U testen, samt den diagnostiske prestasjonen evaluert med ROC-analyse. Videre elimineres den minst signifikante biomarkøren på basis av Wald-test. Elimineringen revideres ved å evaluere deviansen mellom den preeliminerte og den posteliminerte modellen. Elimineringsprosessen avsluttes i det devians-testen konstaterer elimineringen av en signifikant kovariat. For å balansere det konfliktfylte kravet vedrørende modellens nøyaktighet (tilpasning) og enkelhet (lavt antall inkluderte biomarkører), estimeres Akaike informasjonskriteriet (AIC) ved hver modellseleksjon. Det er fordelsaktig at den endelige selekterte regresjonsmodellen inneholder uavhengige biomarkører, da det kan eksistere vekselvirkninger mellom avhengige biomarkører. I dette studiet er kvantitative biomarkører foretrukket fremfor kvalitative biomarkører.

5.2.1 Grupperingsstrategi 1

Logistisk regresjon er anvendt for å modellere relasjonen mellom forekomsten eller fraværet av malignitet og de statistisk signifikante biomarkørene: Wash-out, TTP, kvantitativ k_{ep} og v_p , samt R_2^* -peak_{enh}. Denne modellen er referert til som modellseleksjon 1, og ansees som den initielle regresjonsmodellen med hensyn til grupperingsstrategi 1. Resultatet fra de ulike modellseleksjonene i den baklengs trinnvise elimineringsprosessen er presentert i tabell 5-11.

Modellseleksjon 1

I regresjonen er biomarkør R_2^* -peak_{enh} statistisk signifikant ($p = 0,0372$), mens de resterende biomarkørene viser ingen statistisk signifikans med malignitet. Regresjonen viser en residual devians på 25,022 samt en estimert AIC lik 37,022. I regresjonen utpekes biomarkør Wash-out som den minst signifikante ($p = 0,4134$), som dermed elimineres ved neste modellseleksjon.

Modellseleksjon 2

Med biomarkør Wash-out eliminert, utføres en ny logistisk regresjon med de gjenværende biomarkørene. Regresjonen viser en residual devians på 25,697 og en AIC lik 35,697. Den eliminerte biomarkøren Wash-out testes ved å evaluere deviansen mellom modellseleksjon 1 og modellseleksjon 2. Forskjellen i deviansen mellom disse to modellene, $D_2 - D_1 = 0,675$, forteller at Wash-out ikke har signifikant effekt på responsen ($p > 0,05$). I modellseleksjon 2 er igjen biomarkør R_2^* -peak_{enh} statistisk signifikant ($p = 0,0444$), mens de resterende biomarkørene viser ingen statistisk signifikans med malignitet. Den minst signifikante biomarkøren er k_{ep} ($p = 0,3834$), som dermed elimineres.

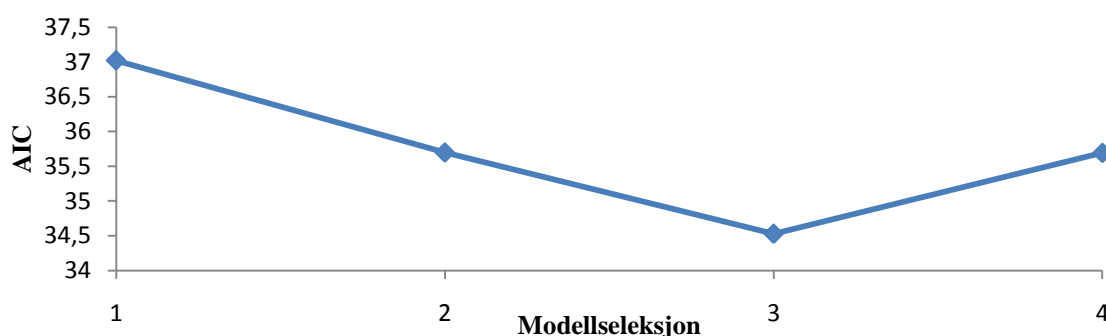
Modellseleksjon 3

Regresjonen viser en residual devians på 26,529 og en AIC lik 34,529. Den eliminerte biomarkøren k_{ep} testes ved å evaluere deviansen mellom modellseleksjon 2 og modellseleksjon 3. Forskjellen i deviansen mellom disse to modellene, $D_3 - D_2 = 0,832$, forteller at k_{ep} ikke har signifikant effekt på responsen ($p > 0,05$). I modellseleksjon 3 er biomarkør R_2^* -peak_{enh} statistisk signifikant ($p = 0,0148$). De resterende biomarkørene viser ingen statistisk signifikans med malignitet, hvor den

minst signifikante biomarkøren er v_p ($p = 0,1306$). Denne elimineres ved neste modelltilpasning.

Modellseleksjon 4

Regresjonen viser en residual devians på 30,691 og en AIC lik 35,691. Den eliminerte biomarkøren v_p testes ved å evaluere deviansen mellom modellseleksjon 3 og modellseleksjon 4. Forskjellen i deviansen mellom disse to modellene, $D_4 - D_3 = 4,162$, konstaterer elimineringen av en signifikant biomarkør ($p < 0,05$), og indikerer avslutningen av elimineringsprosessen ved modellseleksjon 3. Samtidig demonstrerer modellseleksjon 3 den beste balansen mellom tilpasning og enkelhet med den laveste observerte AIC-verdi. Dette er illustrert i figur 5-1 hvor AIC-verdiene er plottet som funksjon av modellseleksjon.



Figur 5-1: Plott av estimert AIC-verdi som funksjon av modellseleksjon. Plottet indikerer at modellseleksjon 3 besitter den beste balansen mellom tilpasning og enkelhet.

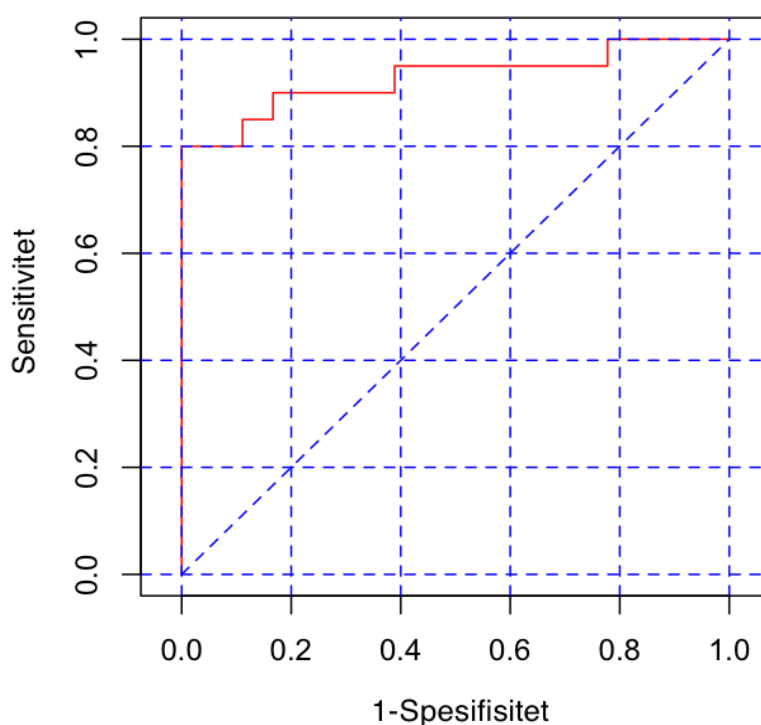
Biomarkør	β	se	z-verdi	p-verdi
Modellseleksjon 1				
Wash-out	-1,107	1,354	-0,818	0,4134
TTP	-0,0065	0,0049	-1,329	0,1839
k_{ep}	5,548	5,786	0,959	0,3376
v_p	6,158	6,072	1,014	0,3105
R_2^* -peak _{enh}	0,21	0,101	2,084	0,0372
Modellseleksjon 2				
TTP	-0,0071	0,0051	-1,399	0,1619
k_{ep}	4,938	5,665	0,872	0,3834
v_p	8,411	6,002	1,401	0,1612
R_2^* -peak _{enh}	0,18	0,09	2,01	0,0444
Modellseleksjon 3				
TTP	-0,0081	0,0049	-1,659	0,0970
v_p	9,764	6,459	1,512	0,1306
R_2^* -peak _{enh}	0,207	0,085	2,438	0,0148
Modellseleksjon 4				
TTP	-0,0098	0,0045	-2,165	0,0304
R_2^* -peak _{enh}	0,208	0,085	2,437	0,0148

Tabell 5-11: Baklengs trinnvis modellkonstruksjon. Resultat av logistisk regresjon med grupperingsstrategi 1 som respons. Presentert i tabell er biomarkørenes regresjonskoeffisient, β , standardfeil, se, Wald-statistisk z-verdi samt den korresponderende p-verdien.

5.2.2 Diagnostisk evaluering av modellseleksjon 3 ved grupperingsstrategi 1

Baklengs trinnvis eliminasjonsprosess nominerer modellseleksjon 3 som den beste logistiske regresjonsmodelleringen mellom lesjonenes sannsynlighet for malignitet og de studerte biomarkørene. Denne regresjonen modellerer relasjonen mellom forekomsten eller fraværet av malignitet og de statistisk signifikante biomarkørene TTP, v_p og R_2^* -peak_{enh}. I den logistiske modellen er regresjonskoeffisientene estimert til 0,207 for R_2^* -peak_{enh}, 9,764 for v_p og -0,0081 for TTP. De positive regresjonskoeffisientene til v_p og R_2^* -peak_{enh} indikerer at sannsynligheten for malignitet vil være høyere jo høyere verdier disse biomarkørene besitter. Tilsvarende indikerer den negative regresjonskoeffisienten til TTP at sannsynligheten for malignitet vil være lavere jo høyere verdier denne biomarkøren besitter.

For å studere den utvalgte modellens diagnostiske prestasjon er ROC-statistikk anvendt. Den estimerte ROC-kurven til modellseleksjon 3 er presentert i figur 5-2. Den logistiske regresjonsmodellen viser en god diagnostisk nøyaktighet med et areal under ROC-kurven på 0,93. Dette korresponderer med en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 80 % og 100%. Den prediktive og diagnostiske tabellen er presentert i appendiks B.2, tabell B.2.1



Figur 5-2: ROC-kurve for logistisk modellseleksjon 3 under grupperingsstrategi 1. Arealet under kurven er estimert til 0,93. Dette korresponderer med en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 80 % og 100%.

5.2.3 Grupperingsstrategi 2

Logistisk regresjon er anvendt for å modellere relasjonen mellom forekomsten eller fraværet av IDC og de statistisk signifikante biomarkørene: Wash-out, TTP, kvantitativ k_{ep} og v_p , samt R_2^* - $peak_{enh}$. Tilsvarende grupperingsstrategi 1 ansees denne som den initielle regresjonsmodellen, nå med hensyn til grupperingsstrategi 2. Resultatet fra de ulike modellseleksjonene i den baklengs trinnvise elimineringsprosessen er presentert i tabell 5-11.

Modellseleksjon 1

Regresjonen viser en residual devians på 6,680 og en AIC lik 18,680. I regresjonen viser ingen biomarkører signifikant evne til å differensiere mellom FA og IDC. Igjen utføres den trinnvise elimineringskonstruksjonen ved å eliminere biomarkøren med minst signifikant effekt på responsen. I det aktuelle tilfellet gjelder dette den kvantitative biomarkøren k_{ep} ($p = 0,95$). Denne elimineres ved neste modelltilpasning.

Modellseleksjon 2

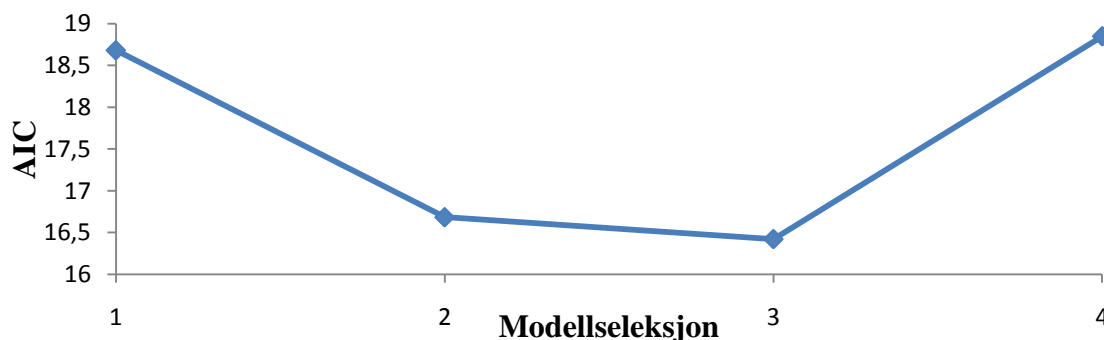
Regresjonen viser en residual devians på 6,684 og en AIC lik 16,684. Forskjellen i deviansen mellom modellseleksjon 1 og modellseleksjon 2, $D_2 - D_1 = 0,004$, forteller at k_{ep} ikke har signifikant effekt på responsen ($p > 0,05$). I modellseleksjon 2 viser ingen biomarkører signifikant effekt under tilpasningen av modellens respons. Den minst signifikante biomarkøren er Wash-out ($p = 0,2970$), som dermed elimineres.

Modellseleksjon 3

Regresjonen viser en residual devians på 8,423 og en AIC lik 16,423. Forskjellen i deviansen mellom modellseleksjon 2 og modellseleksjon 3, $D_3 - D_2 = 1,738$, forteller at Wash-out ikke har signifikant effekt på responsen ($p > 0,05$). I modellseleksjon 3 viser ingen biomarkører signifikant effekt under tilpasningen av modellens respons. Den minst signifikante biomarkøren er TTP ($p = 0,2970$). Denne elimineres ved neste modelltilpasning.

Modellseleksjon 4

Regresjonen viser en residual devians på 12,848 og en AIC lik 18,848. Forskjellen i deviansen mellom modellseleksjon 3 og modellseleksjon 4, $D_4 - D_3 = 4,425$, konstaterer elimineringen av en signifikant biomarkør ($p < 0,05$), og indikerer avslutningen av elimineringsprosessen ved modellseleksjon 3. Modellseleksjon 3 demonstrerer samtidig den beste balansen mellom tilpasning og enkelhet med den laveste observerte AIC-verdi. Dette er illustrert i figur 5-3 hvor AIC-verdiene er plottet som funksjon av modellseleksjon.



Figur 5-3: Plott av estimert AIC-verdi som funksjon av modellseleksjon. Plottet indikerer at modellseleksjon 3 besitter den beste balansen mellom tilpasning og enkelhet.

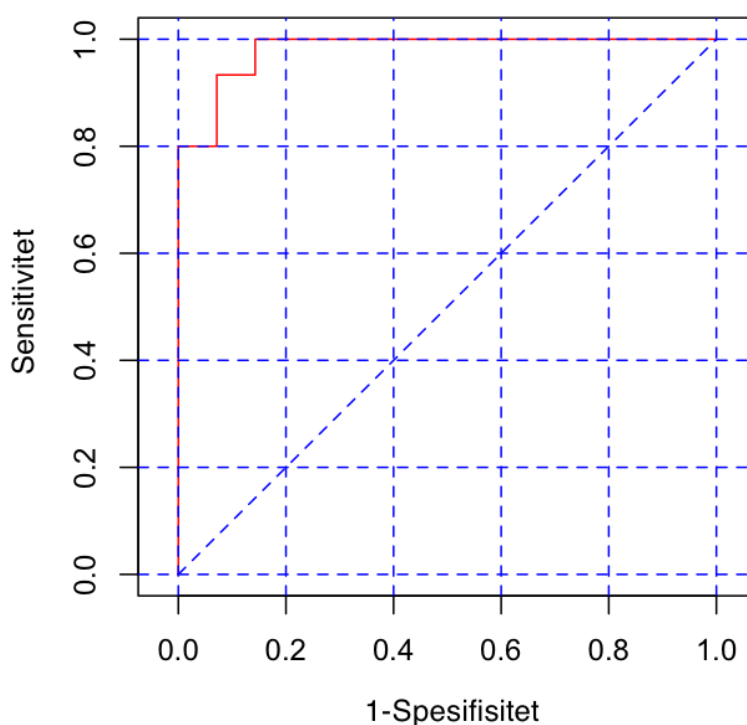
Biomarkør	β	se	z-verdi	p-verdi
Modellseleksjon 1				
Wash-out	5,932	5,634	1,053	0,2924
TTP	-0,0671	0,0491	-1,367	0,1716
k_{ep}	-0,816	13,006	-0,063	0,9500
v_p	110,951	72,505	1,530	0,1260
R_2^* -peak _{enh}	0,762	0,474	1,606	0,1082
Modellseleksjon 2				
Wash-out	5,918	5,675	1,043	0,2970
TTP	-0,0671	0,0496	-1,352	0,1764
v_p	110,368	72,589	1,520	0,1284
R_2^* -peak _{enh}	0,752	0,444	1,691	0,0909
Modellseleksjon 3				
TTP	-0,0298	0,0251	-1,188	0,2349
v_p	59,143	35,320	1,675	0,0940
R_2^* -peak _{enh}	0,694	0,403	1,721	0,0852
Modellseleksjon 4				
v_p	56,558	28,680	1,972	0,0486
R_2^* -peak _{enh}	0,582	0,296	1,968	0,0490

Tabell 5-12: Baklengs trinnvis modellkonstruksjon. Resultat av logistisk regresjon med grupperingsstrategi 2 som respons. Presentert i tabell er biomarkørenes regresjonskoeffisient, β , standardfeil, se, Wald-statistisk z-verdi samt den korresponderende p-verdien.

5.2.4 Diagnostisk evaluering av modellseleksjon 3 ved grupperingsstrategi 2

Baklengs trinnvis eliminasjonsprosess foreslår at modellseleksjon 3 gir best balanse mellom tilpasning og enkelhet vedrørende evnen til å differensiere mellom FA og IDC ved bruk av de studerte biomarkørene. Denne regresjonen modellerer relasjonen mellom forekomsten av FA eller IDC og de statistisk signifikante biomarkørene TTP, v_p og R_2^* -peak_{enh}. I den logistiske modellen er regresjonskoeffisientene estimert til 0,694 for R_2^* -peak_{enh}, 59,143 for v_p og -0,0298 for TTP. De positive regresjonskoeffisientene til v_p og R_2^* -peak_{enh} indikerer at sannsynligheten for IDC vil være høyere jo høyere verdier disse biomarkørene besitter. Tilsvarende indikerer den negative regresjonskoeffisienten til TTP at sannsynligheten for IDC vil være lavere jo høyere verdier denne biomarkøren besitter.

For å studere den utvalgte modellens diagnostiske prestasjon er ROC-statistikk anvendt. Den estimerte ROC-kurven til modellseleksjon 3 er presentert i figur 5-4. Den logistiske regresjonsmodellen viser en god diagnostisk nøyaktighet med et areal under ROC-kurven på 0,98, samt en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 93 % og 93%. Den prediktive og diagnostiske tabellen er presentert i appendiks B.2, tabell B.2.2.



Figur 5-4: ROC-kurve for logistisk modellseleksjon 3 under grupperingsstrategi 2. Arealet under kurven er estimert til 0,98. Dette korresponderer med en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 93 % og 93 %.

5.2.5 Inkludering av normaliserte farmakokinetiske biomarkører i den logistiske regresjonsanalysen

I kapittel 4,7 er det vist at anvendelsen av en normaliseringsmetode potensielt kan forbedre den diagnostiske prestasjonen av den farmakokinetiske to-roms modellen, ved å redusere eventuelle feil i den målte AIF. Basert på denne observasjonen er det hensiktsmessig å inkludere de normaliserte biomarkørene i den logistiske analysen. Da disse er estimert for å beskrive det farmakokinetiske forholdet, sammenlignet med brystparenkym, er de direkte avhengige av de estimerte farmakokinetiske biomarkørene. På grunnlag av dette ønskes det å inkludere de normaliserte farmakokinetiske biomarkørene som en erstatning for det kvantitative farmakokinetiske bidraget i den logistiske regresjonen.

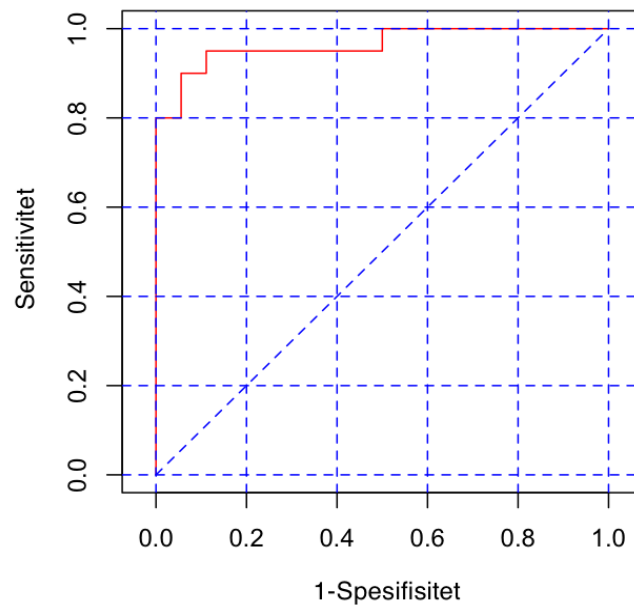
Mann-Whitney U test utpeker den normaliserte K^{trans} som den normaliserte biomarkøren med mest signifikant korrelasjon med malignitet, samt høyest signifikant evne til å differensiere mellom FA og IDC. Denne inkluderes i modellseleksjon 3, for både grupperingsstrategi 1 og 2, som en substitusjon for det kvantitative bidraget.

Grupperingsstrategi 1

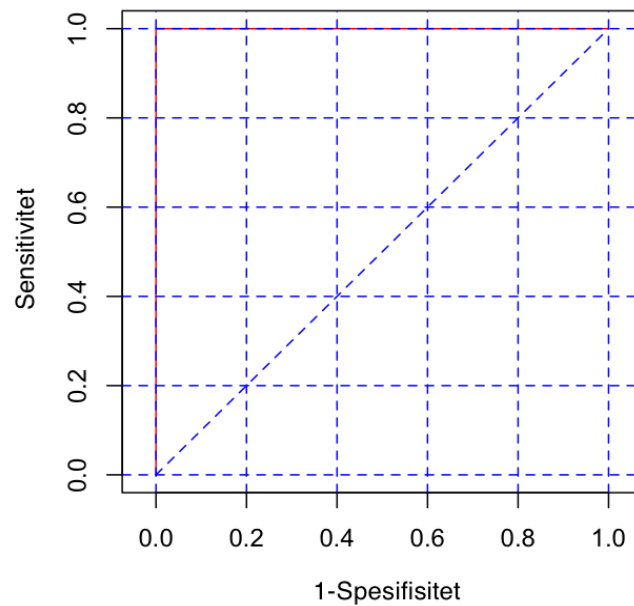
En multivariabel logistisk regresjon er utført hvor det kvantitative farmakokinetiske bidraget i modellseleksjon 3 (kapittel 5.2.1) er erstattet med den normaliserte farmakokinetiske biomarkøren K^{trans} . Denne refereres til som modellseleksjon 5. Den estimerte ROC-kurven til modellseleksjon 5 er presentert i figur 5-5. Regresjonen viser en residual devians på 19,01 og en AIC lik 27,01. Dette indikerer at inkluderingen av den normaliserte K^{trans} produserer en bedre modellering av den histopatologiske diagnosen sammenlignet med modellseleksjon 3 for grupperingsstrategi 1. Samtidig viser modellseleksjon 5 en god diagnostisk nøyaktighet med et areal under ROC-kurven på 0,96, samt en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 90 % og 94 % (cut-off = 0,60). Den prediktive og diagnostiske tabellen er presentert i appendiks B.2, tabell B.2.3.

Grupperingsstrategi 2

Med grupperingsstrategi 2 som respons utføres en multivariabel logistisk regresjon hvor det kvantitative farmakokinetiske bidraget i modellseleksjon 3 (kapittel 5.2.3) er erstattet med den normaliserte farmakokinetiske biomarkøren K^{trans} . Denne refereres til som modellseleksjon 5. Den estimerte ROC-kurven til modellseleksjon 5 er presentert i figur 5-6. Regresjonen viser en residual devians på 1,4⁻⁸ og en AIC lik 8. Dette indikerer at inkluderingen av den normaliserte K^{trans} produserer en bedre modellering av den histopatologiske diagnosen sammenlignet med modellseleksjon 3 i kapittel 5.2.1. Samtidig demonstrerer inkluderingen av den normaliserte K^{trans} i modellseleksjon 5 en utmerket diagnostisk nøyaktighet med et areal under ROC-kurven lik 1. Dette korresponderer med en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 100 % og 100%, noe som innebærer en korrekt differensiering av samtlige IDC og FA. Den prediktive og diagnostiske tabellen er presentert i appendiks B.2, tabell B.2.4.



Figur 5-5: ROC-kurve for logistisk modellseleksjon 5 under grupperingsstrategi 1. Arealet under kurven er estimert til 0,96. Dette korresponderer med en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 90 % og 94 %.



Figur 5-6: ROC-kurve for logistisk modellseleksjon 5 under grupperingsstrategi 2. Arealet under kurven er estimert til 1. Dette korresponderer med en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 100 % og 100 %.

Kapittel 6

Diskusjon

6.1 Diagnostisk betydning av DCE-MRI og DSC-MRI av brystcancer

Dette studiet er utført med det formål å etablere og evaluere ulike metoder for analyse av perfusjon og kapillær permeabilitet i mammacancer basert på dynamisk MR-avbildning. DCE-MRI og DSC-MRI representerer i dag etablerte metodologier ved evaluering av cancertevet og demonstrerer en rekke verdifulle kliniske applikasjoner. Årsaken til dette er metodenes evne til å generere surrogatmarkører, også referert til som biomarkører, som beskriver fysiologiske og anatomiske egenskaper ved det observerte vevets mikrovaskulære system. Dagens diagnostiske praksis utnytter konvensjonelt en høyt spatial avbildning for å identifisere forskjeller vedrørende tumors morfologi. Imidlertid representerer de morfologiske vurderingene en insuffisient diagnostisk nøyaktighet, og supplerende metoder er ønskelig. Nye fremskritt i utviklingen av pulssekvenser har gjort det mulig å kombinere en høyt spatial og en høyt temporal sekvens i et alternerende mønster etter administrasjonen av et kontrastmiddel. Dette gjør det mulig å generere omfattende vurderinger av både det dynamiske kontrastforløpet og morfologiske egenskaper i det studerte vevet. Denne kombinasjonen representerer en evnerik duo og demonstrerer en potensiell forbedring ved diagnostisering av mammacancer. På grunnlag av dette er det svært viktig å evaluere ulike modeller for dynamisk evaluering, samt å etablere analysemetodologier for å optimalisere deres robusthet samt kliniske og diagnostiske egnethet. I dette studiet er det vist at den dynamiske sekvensen med høy temporal oppløsning genererer en rekke biomarkører som representerer en verdifull informasjon ved differensieringen av benigne og maligne brystlesjoner. I tillegg er det observert at akkvisisjonen av et ekstra ekko i den T_1 -vektet perfusjonssekvens med høy temporal oppløsning, tillater en separat evaluering av perfusjon- og permeabilitetsrelaterte biomarkører, og vil forbedre den diagnostiske prestasjonen av brystcancer gjennom akkvisisjonen av kvantitative R_2^* -målinger. Resultatet antyder også at en signifikant forbedring av den diagnostiske prestasjonen kan oppnås ved å identifisere regioner i tumorvolumet som demonstrerer lesjonens mest abnormale egenskaper, og indikerer dermed eventualiteten av heterogen cancertevet i bryst. I tillegg viser dette studiet at anvendelsen av den introduserte normaliseringsmetode potensielt kan forbedre den diagnostiske prestasjonen av den farmakokinetiske analysen. Denne metoden tillater identifiseringen av det farmakokinetiske forholdet mellom de respektive pasientenes parankymvev og cancertevet, og vil på denne måten redusere mulige feil i den målte AIF. Normaliseringsmetoden foreslås som en alternativ strategi dersom det er mistanke om signifikante målefeil av AIF.

Basert på tumorvolumets 95-persentil er det etablert multivariate regresjonsmodeller gjennom en baklengs trinnvis elimineringsprosess av signifikante biomarkører. Denne metoden nominerer R_2^* -peak_{enh}, TTP og den kvantitative v_p som de mest prediktive biomarkørene vedrørende differensieringen av både benigne og maligne brystlesjoner, samt FA og IDC. Med hensyn til grupperingsstrategi 1 demonstrerer den selekterte regresjonsmodellen en god diagnostisk nøyaktighet med et areal under ROC-kurven på 0,93. Dette korresponderer med en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 80 % og 100 %. Ved å introdusere den normaliserte K^{trans} som en substitusjon for det kvantitative farmakokinetiske bidraget i den logistiske regresjonsmodellen, forbedres den diagnostiske nøyaktigheten og demonstrerer et areal under ROC-kurven på 0,96. Dette korresponderer med en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 90 % og 94 %. Med hensyn til grupperingsstrategi 2

demonstrerer den selekterte regresjonsmodellen en god diagnostisk nøyaktighet med et areal under ROC-kurven på 0,98. Dette korresponderer med en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 93 % og 93 %. Dersom den normaliserte K^{trans} inkluderes som en substitusjon for det kvantitative farmakokinetiske bidraget, vil den multivariate regresjonsmodellen suksessfullt skille mellom alle FA og IDC.

Reflekterende over dette resultatet er det viktig å betrakte eventualiteten av overtilpassing av dataene når en inkluderer flere biomarkører i modellen. Imidlertid er dette studiet kun basert på de dynamiske og farmakokinetiske biomarkørene alene, og inkluderer ikke den morfologiske informasjonen ervervet fra de høyoppløslige bildene. Dette foreslår at den dynamiske bildeinformasjonen, ervervet fra de høyt temporale bildene, introduserer et verdifullt supplement for den morfologiske informasjonen ved diagnostiseringen av brystcancer.

Som nevnt vil bruken av kvantitative farmakokinetiske analyser tillate evalueringen av dynamiske kontrastforsterkede MR-opptak i en fysiologisk kontekst. Imidlertid introduserer både måleprosessen og dataanalysen en usikkerhet ved estimeringen av de forskjellige biomarkørene. Det er svært viktig å adressere disse usikkerhetene da den diagnostiske prestasjonen av de kvantitative fysiologiske biomarkørene først kan evalueres korrekt etter at en nøyaktig og robust estimering er vellykket.

6.2 Data akkvisisjon

Ved dynamisk MR-avbildning er bildekvaliteten et kompromiss mellom opptakets temporale og spatiale oppløsning. I dette studiet er det utviklet en metode som kombinerer både høy temporal og høy spatial oppløsning i en enkel dynamisk sekvens. Dette er referert til som en dynamisk splitt strategi. Den høyt spatiale sekvensen utføres for tumor identifikasjon og anskaffelsen av morfologisk informasjon, mens den høyt temporale sekvensen utføres for en detaljert beskrivelse av kontrastmiddelets tidsavhengige distribusjon. En adekvat beskrivelse av den transiente effekten fra kontrastmiddelet kan kun oppnås med en tilstrekkelig høy temporal oppløsning, et krav som forsterkes ved kvantifiseringen av de farmakokinetiske biomarkørene gjennom AIF-avfolding.

I dette studiet er bildene med høy tidsoppløsning akkvirert med en sekvens som er optimalisert til rask bildedannelse, og som registrerer et dynamisk bilde i underkant av hvert tredje sekund. Denne raske avbildningen tilfredsstiller kravet vedrørende den temporale oppløsningen og gir en adekvat beskrivelse av alle kontrastforløpets faser. Under bildebehandlingen er det imidlertid funnet at bildenes spatiale oppløsning ikke er så god som ønsket, samt at avbildningsfeltet (FOV) ikke alltid inkluderer en distinkt arterie. Dette er et problem som er gjeldende for flere pasienter og er spesielt problematisk da kvantifiseringen av de farmakokinetiske biomarkørene forutsetter bestemmelsen av en individuell AIF.

6.2.1 Sekvensprotokoll: Alternering av høy temporal og høy spatial avbildning

Den dynamiske signalintensitetskurven er konstruert fra en serie med høyt temporale bilder. For å optimalisere den matematiske tilpassningen av kurven må det være tilstrekkelig høy tidsoppløsning i de fasene av det dynamiske kurveforløpet der endringene forventes å være raskest. Ved å identifisere disse delene av kurven kan en disponere prioriteringsområder hvor det temporale kravet er høyest. For cancertev

gjelder dette kurvens tidlige postkontrastfase hvor kurvens innvasking er lokalisert. I denne delen av kurven er derfor en høyt temporal sekvens prioritert. Når kurvens innvaskingsfase er beskrevet alterneres den høyt temporale sekvensen med en høyt spatial sekvens i et vekslende mønster, noe som tillater identifiseringen av både temporal og spatial informasjon under én kontrastmiddeladministrasjon. Denne splittingen av dynamiske sekvenser er en ny applikasjon i moderne MR-skannere. Etter at den dynamiske splitt protokollen er avsluttet, bindes de dynamiske bildene sammen og presenteres til observatøren som individuelle bildeserier.

For identifisering av signalkurvens innvasking i mammacancer kreves det en temporal oppløsning mellom 5 og 15 sekunder [49]. Videre forutsetter kvantifiseringen av de farmakokinetiske biomarkørene bestemmelsen av en individuell AIF. Da de observerte signalkurvene fra arterielle voxler normalt demonstrerer et raskere forandrende mønster, økes kravet vedrørende den temporale oppløsningen ytterligere. Det er i dag ingen universell standard for hvilken temporal oppløsning som skal benyttes ved bestemmelsen av AIF, men et forslag på 2 sekund ble gitt av Tofts et al. i 1999 [25]. Generelt krever en nøyaktig bestemmelse av AIF høyere temporal oppløsning enn signal-akkvisisjon i vev, og en kan dermed si at sekvensens temporale oppløsning ved DCE-MRI dikteres av AIF.

I dette studiet er den temporale oppløsningen satt til 2,7 sekund, noe som gir en adekvat beskrivelse av alle kontrastforløpets faser i både cancer og de arterielle voxelene. Imidlertid innebærer denne høye temporale oppløsningen et vesentlig tap av sekvensens spatiale oppløsning, som demonstrerer en voxelstørrelse på $1,69 \cdot 1,48 \cdot 4 \text{ mm}^3$. Denne spatiale restriksjonen øker det dimensjonale kravet til de inkluderte arteriene. I flere dynamiske bryststudier er aorta inkludert i FOV for bestemmelse av AIF, da dette kan gjøres ved en relativ lav oppløsning. I dette studiet er FOV begrenset for å oppnå høyere temporal oppløsning, samt å ekskludere hjerteregionen som ofte medfører bildeartefakter. Aorta er dermed ikke inkludert i FOV, og AIF er ekstrahert fra den indre thorakale arterien (ITA) som supplerer arterielt blod til brystveggen og brystet. Denne arterien har en diameter på normalt 2 – 5 mm (personlig kommunikasjon). En robust ekstraksjon av AIF fra ITA krever en høyere spatial oppløsning enn hva den anvendte sekvensen kan supplere. Som følge av dette vil signalet i de arterielle voxelene affiseres av en partiell volumeffekt (PVE), som bidrar til å redusere den anvendte AIF-kurvens autenticitet.

Dagens kommersielle MR-sekvenser tillater ikke en avbildningsprotokoll som tilfredsstiller det temporale kravet diktert av AIF ved en akseptert spatial oppløsning. I det kliniske miljøet er der i dag en universell enighet om at en adekvat spatial og temporal oppløsning er essensiell ved MR-mammografi. Imidlertid eksisterer det lite kunnskap om hva som eksakt utgjør denne adekvate avveiningen, og hvor kompromisset mellom den spatiale og temporale oppløsning bør settes. Et studie gjort nylig undersøkte den kliniske betydningen av kompromisset mellom spatial og temporal oppløsning ved MR-mammografi [64]. Dette studiet konkluderte med at en økning av sekvensens spatiale oppløsning forbedrer den diagnostiske nøyaktigheten og at ingen diagnostisk relevant dynamisk informasjon ble tapt ved avbildning med lav temporal oppløsning. I det nevnte studiet ble den høyt spatiale og den høyt temporale sekvensen utført separat, noe som er vanlig ved dagens praksis. Imidlertid viser inneværende studie at sekvenser med høy temporal og høy spatial oppløsning nå kan kombineres i et vekselvirkende mønster under en og samme kontrastinjeksjon, og at dette tillater identifiseringen av morfologisk informasjon, samt dynamisk og farmakokinetisk informasjon gjennom en rekke biomarkører. Et studie gjort av Veltman et al. [65] i 2008 viser at å kombinere informasjonen ervervet fra en

morfologisk og dynamisk sekvens resulterer i en signifikant forbedring av den diagnostiske prestasjonen. Her er den dynamiske informasjonen brukt som et supplement for brystlesjonenes morfologiske karakter. I det inneværende studiet er den diagnostiske analysen kun basert på de dynamiske og farmakokinetiske biomarkørene alene, og inkluderer ikke den morfologiske informasjonen ervervet fra THRIVE-sekvensen. Resultatene som er oppnådd i inneværende studie foreslår at den dynamiske bildeinformasjonen introduserer et verdifullt supplement til den morfologiske informasjonen ved diagnostiseringen av brystcancer.

I dette studiet er det funnet at den dynamiske transversale relaksasjonsraten, ervervet fra et dobbelt-ekko opptak, demonstrerer et svært raskt forsterkningsmønster i cancertev i den tidlige postkontrastfasen. Det er også vist at identifiseringen av dette transiente mønsteret gir en svært god diagnostisk informasjon. Anskaffelsen av denne informasjonen krever imidlertid en adekvat beskrivelse av R_2^* -kurven, noe som ikke lar seg gjøre dersom en høy spatial sekvens anvendes. Det temporale kravet som dikteres av R_2^* -kurven diskuteres mer i detalj senere i kapittelet.

6.3 Betydningen av tumorheterogenitet

Som nevnt tidligere er cancertev i bryst naturlig heterogent, og en spatialavhengig evaluering av biomarkørene er derfor relevant for diagnostiseringen av brystcancer. For å undersøke hvilke deler av biomarkørenes fordeling i pasientenes VOI som er hensiktsmessig å evaluere videre i den diagnostiske analysen, er biomarkørenes gjennomsnittsverdi samt en rekke persentilverdier evaluert for hver pasient. Disse er listet i kapittel 3.6.2. Hypotesen som ligger bak denne angrepsmetoden er at en høyere persentilverdi vil identifisere de områdene i tumor som besitter de mest abnormale farmakokinetiske egenskapene. Dette tillater en diagnostisk evaluering basert på tumors mest maligne region og vil, etter den foreliggende hypotesen, besitte en høyere prediktiv prestasjon sammenlignet med lavere persentilverdier. Siden formålet er å identifisere de mest maligne regionene av tumorvolumet, er biomarkørenes fordelingsverdier estimert på basis av deres forventede malignante verdi. Det vil si at for biomarkør K^{trans} , som er forventet å demonstrere en høyere verdi i malignant vev, er persentilverdier høyere enn medianen estimert. Biomarkør TTP er spesialtilfellet, her er det forventet at malingant vev demonstrerer enn lavere verdi, og persentilverdier lavere enn medianen er estimert.

Den anvendte hypotesen kan betraktes med et kasus: Gjennomsnittsverdien og medianverdien vil beskrive biomarkørenes fordelingsegenskaper basert på det totale tumorvolumet, og dens sentrale trend. Mens høye persentilverdier vil beskrive egenskaper relatert til mindre regioner av tumor. Dersom det betraktede tumorvolumet besitter en andel av maligne cancerceller på 50 % eller mer, vil gjennomsnittsverdien og alle persentilverdier over medianen uttrykke dette faktumet. Men dersom tumorvolumet maligne celler bare utgjør en andel på 20 % eller mindre, vil gjennomsnittsverdien og persentilverdiene under 80 persentilen i større grad uttrykke tumor benigne region, og dermed overse dens reelle grad. Persentilverdiene over 80 persentilen vil på den ande siden identifisere denne regionen og dermed demonstrere tumors reelle grad.

I dette studiet er de forskjellige biomarkørenes prediktive evne vurdert med Mann-Whitney U test, som tester forekomsten eller fraværet av en signifikant forskjell mellom markørverdiene i to definerte grupper. Dette er beskrevet i kapitell

3.6.3. Denne testen er utført for biomarkørenes gjennomsnittsverdi og alle persentilverdier. Resultatet antyder at en signifikant forbedring av den diagnostiske differensieringen av benigne og maligne lesjoner, samt FA og IDC, kan oppnås ved å identifisere tumorvolumets 5 % region som demonstrerer lesjonens mest abnormale egenskaper, og antyder eventualiteten av heterogen cancertev i bryst. Basert på denne observasjonen er tumorvolumets 95 persentil anvendt ved videre diagnostiske og statistiske analyser. I tillegg er biomarkørenes gjennomsnittlige VOI verdi evaluert da denne representerer en viktig indikator for hvordan en biomarkør, og fysiologien den representerer, opptrer i de ulike lesjonene. Samtidig er dette den mest konvensjonelle fordelingsverdien å studere i denne type studier.

Perkutan biopsi er en økende brukt metode for anskaffelsen av histologisk diagnose av brystlesjoner. Nøyaktigheten av denne metoden er avhengig av hvorvidt vevsprøven er representativ for hele lesjonen. I situasjoner hvor brystlesjonen er heterogen, vil vevsprøver skaffet med perkutan biopsi ikke nødvendigvis representere den mest aggressive og klinisk avgjørende regionen av lesjonen. Lite er i dag kjent vedrørende den histologiske heterogeniteten til brystlesjoner. Informasjonen om dette er potensielt verdifull da det kan bistå i avgjørelsen om hvorvidt det er fordelsaktig å velge forskjellige regioner av brystlesjonen ved perkutan biopsi. Dette studiet har vist at estimeringen de forskjellige biomarkørene voxel-for-voxel kan synliggjøre de mest aggressive regionene i form av "hot-spots" i de parametriske kartene. Basert på en dynamisk splitt strategi kan ulike parametriske kart anvendes sammen med morfologiske bilder til å bestemme hvilke regioner av lesjonen som besitter høyest aggressivitet, og som dermed bør prioriteres ved perkutan biopsi.

6.4 Analyse av dynamisk data

Signalforsterkningen som observeres ved en dynamisk akkvisisjon av T_1 -vektede bilder, etter administrasjonen av et intravenøst kontrastmiddel, kan beskrives med to forskjellige metoder: Enten ved å evaluere forandringen i den observerte signalintensiteten og/eller ved å kvantifisere kontrastmiddelkonsentrasjonens forandring i det observerte vevet gjennom en farmakokinetisk modellering.

Like etter administrasjon vil kontrastmiddelet primært være distribuert i det vaskulære systemet. Gradvis vil kontrastmiddelet diffundere gjennom kapillærveggene og distribueres i det ekstravaskulære ekstracellulære rommet (EES). Denne tilstedeværelsen av kontrastmiddelet vil endre signalintensiteten i det observerte MR-bildet gjennom effekter som er beskrevet i kapittel 2.7. Merk at det ikke er kontrastmiddelet, men den transiente effekten av det som fører til endringer i signalintensiteten. Den tidsavhengige farmakokinetikken av kontrastmiddelet i vevet er i dette studiet beskrevet av en matematisk to-roms modell utledet av Tofts et al. i 1999 [25]. I denne analysen er det antatt en lineær relasjon mellom kontrastmiddelkonsentrasjonen og den observerte signalintensiteten, en antagelse som er gyldig dersom "fast exchange" mellom kontrastmiddelet og hydrogenkjernene er oppfylt. To-roms modellen tillater kvantitative estimeringer av overføringskonstantene K^{trans} og k_{ep} , samt volumfraksjonene v_p og v_e , under forutsetning at en individuell AIF er bestemt. I tillegg er de farmakokinetiske biomarkørene beskrevet kvalitativt ved en idealisert mono-eksponentiell AIF.

Forandringen i signalintensiteten er i dette studiet beskrevet gjennom 5 ulike deskriptive biomarkører: Wash-in, Wash-out, TTP, AUC og Peak_{enh} . Disse er

illustrert i figur 3-2. De deskriptive biomarkørene er estimert ved en voxel-per-voxel metode på basis av de individuelle voxlenes relative signalforandring.

6.4.1 Deskriptiv analyse av DCE-MRI

Tidligere studier har vist at ulike egenskaper ved den dynamiske signalintensitetskurven, generert fra DCE-MRI, er prediktiv for tumor malignitet [11 – 17]. Deskriptive biomarkører har den fordel at de er relativt enkle å estimere, men besitter imidlertid en rekke begrensninger. Disse begrensningene er hovedsakelig en konsekvens av det faktum at biomarkørene ikke nøyaktig reflekterer kontrastmiddelkonsentrasjonen i det observerte vevet, og kan dermed bli påvirket av tomografens innstillinger. Dette kan igjen resultere i forandringer i vevets prekontrastverdi, og dermed også forandringer i de deskriptive biomarkørverdiene. Disse metodene kan på denne måten demonstrere betydelige variasjoner mellom akkvisisjonsmetoder og individuelle undersøkelser, noe som gjør direkte sammenligninger mellom ulike studier svært vanskelig [50]. Samtidig er det svært usikkert hva disse biomarkørene gjenspeiler fysiologisk, og hvor robuste de er vedrørende variasjoner i pasientrelaterte faktorer som ikke er direkte relatert til tumors fysiologi [51]. Disse omstendighetene er med på å begrense egnetheten til de deskriptive biomarkørene.

Som nevnt har de deskriptive biomarkørene ingen innlysende fysiologisk tolkning. Imidlertid kan de relateres til signalkurvens underliggende fysiologi og kontrastmiddelets kinetikk. Arealet under kurven (AUC) vil være relatert til den totale mengden av kontrastmiddel som diffunderer fra plasmarommet til EES. Biomarkør AUC vil derfor representere en kombinasjon av kontrastmiddelkonsentrasjonen i plasmarommet og overføringsraten mellom plasmarommet og EES [52]. Biomarkør Peak_{enh} beskriver kontrastmiddelets maksimale transiente effekt, og vil primært være relatert til blodstrømmen samt distribusjonen og konsentrasjonen av kontrastmiddel i plasmavolumet og EES. Videre er første del av postkontrastfasen, Wash-in, relatert til opptaket av kontrastmiddel i tumor, og da overføringsraten fra plasmarommet til EES. Deretter vil egenskaper i den sene postkontrastfasen, Wash-out, reflektere raten av kontrastmiddelets returnering fra EES til plasmarommet. Tid til maksimal forsterkning (TTP) vil være relatert til kombinasjonen av overføringsraten av kontrastmiddel mellom plasmarommet og EES, samt returneringen av kontrastmiddel fra EES og plasmarommet.

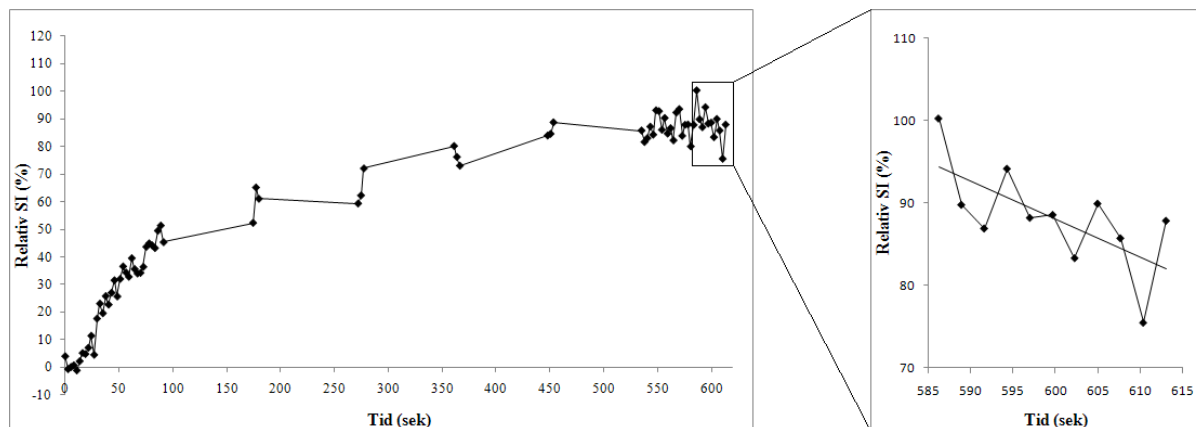
I dette studiet er det observert at deskriptive biomarkører bidrar til en enkel og god karakterisering av cancertevevets kontrastforløp. I tillegg demonstrerer resultatet at flere deskriptive biomarkører fremgår som en god diagnostisk prediktor med hensyn til å differensiere mellom benigne og maligne brystlesjoner, samt FA og IDC. Den statistiske analysen nominerer Wash-out og TTP som biomarkører med signifikant korrelasjon med malignitet, samt Wash-out, TTP og Peak_{enh} som biomarkører med signifikant evne til å differensiere mellom FA og IDC. Blant disse er TTP nominert som den mest signifikante ved begge grupperingsstrategiene. Resultatet indikerer at maligne lesjoner (inkludert IDC) besitter en kortere TTP sammenlignet med benigne lesjoner (inkludert FA). Dette resultatet korresponderer med tidligere studier [33]. Imidlertid demonstrerer Wash-out og Peak_{enh} uventede resultater, da det er antydning at benigne lesjoner besitter en høyere Wash-out og Peak_{enh} sammenlignet med maligne lesjoner. Basert på tidligere studier er det forventet at maligne lesjoner demonstrerer en høyere Wash-out [36] og Peak_{enh} [53] sammenlignet med benigne lesjoner. Et studie gjort av Mussurakis et al. 1997 [54] antydning at den relative forandringen av signalet er høyere i benigne brystlesjoner sammenlignet med maligne brystlesjoner.

Samtidig viste dette studiet at benigne lesjoner faktisk har en tendens til å besitte en lengre immanent T_1 -tid, og at de i virkeligheten viser et mindre kontrastopptak enn maligne lesjoner. Dette tilfellet kan også være gjeldende for det inneværende studie, og dermed forklare de observerte Peak_{enh} -verdiene. Under bildebehandlingen er det observert et fluktuerende mønster i siste delen av den dynamiske SI-kurven. Dette problemet er gjennomgående for mange av pasientene, og er spesielt problematisk ved den matematiske estimeringen av Wash-out. En potensiell konsekvens av dette problemet er illustrert i figur 6-1. Denne figuren viser den dynamiske SI-kurven etter administrasjonen av et kontrastmiddel for en 47 år gammel kvinne med FA. Lesjonen demonstrerer en tydelig kontinuerlig kontrastoppladning gjennom hele bildeserien. Imidlertid inntreffer et topp-punkt i kurvens fluktuerende fase, som etterfølges av målepunkt med betydelig lavere intensitet. Da Wash-out estimeres fra en lineær regresjon basert på alle punkt fra og etter kurvens topp-punkt, identifiseres en irreal Wash-out-rate som ikke er representativ for kurvens reelle kontrastforløp. I figur 6-1 er regresjonslinjen illustrert som en heltrukken linje gjennom kurvens punkt etter topp-punktet. Denne feilen konstrueres av en insuffisient estimeringsalgoritme, samt omfanget av SI-kurvens fluktuerende fase. Videre er det observert at maligne lesjoner besitter en signifikant lavere TTP sammenlignet med benigne lesjoner. Dette indikerer at problemets omfang i større grad er gjeldende for benigne lesjoner, da det fluktuerende mønsteret inntreffer i den siste delen av postkontrastfasen. I seks av 14 FA (43 %) viser tumorvolumets medianverdi at kurvens topp-punkt inntreffer i den fluktuerende fasen. For disse vil det bety at i 50 % av tumorvolumet vil voxelkurvenes topp inntreffe i den fluktuerende fasen. For samtlige IDC inntreffer kurvens topp-punkt ved et tidligere tidspunkt. Reflekterende over resultatet kan dette forklare den uventede observasjonen at benigne lesjoner demonstrerer en høyere Wash-out sammenlignet med maligne lesjoner.

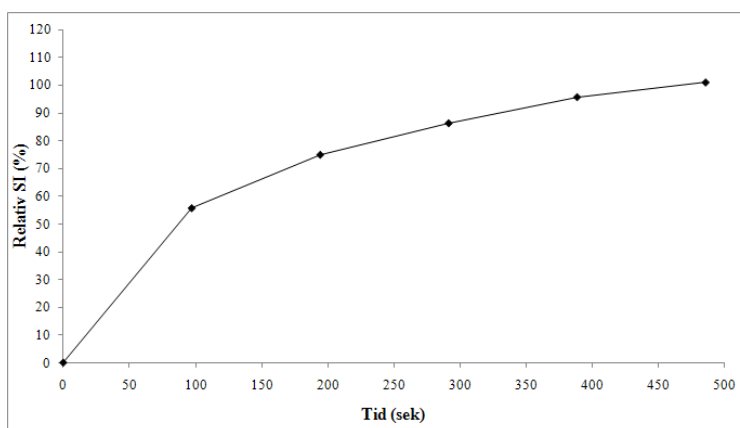
For å understøtte forklaringen gitt over, er lesjonenes Wash-out også estimert fra den dynamiske THRIVE-serien. Denne besitter en lavere temporal oppløsning, men vil allikevel demonstrere kontrastforløpets tendens. Figur 6-2 illustrerer den dynamiske SI-kurven, ervervet fra THRIVE-serien, for den samme lesjonen illustrert i figur 6-1. Lesjonen demonstrerer igjen en tydelig kontinuerlig kontrastoppladning gjennom hele bildeserien. SI-kurven er ikke affisert av en fluktuerende fase, og viser dermed ingen Wash-out. Fra THRIVE-serien, og basert på tumorvolumenes gjennomsnittsverdi er gjennomsnittlig Wash-out estimert til $0,048 \text{ min}^{-1}$ for maligne lesjoner, og $0,010 \text{ min}^{-1}$ for benigne lesjoner. Resultatet antyder at maligne lesjoner besitter en høyere Wash-out sammenlignet med benigne lesjoner. Imidlertid demonstrerer biomarkør Wash-out ingen statistisk signifikans vedrørende differensiering av benigne og maligne lesjoner ($p = 0,065$). Videre er gjennomsnittlig Wash-out estimert til $0,061 \text{ min}^{-1}$ for IDC, og $0,008 \text{ min}^{-1}$ for FA. Resultatet indikerer at IDC besitter en signifikant høyere Wash-out sammenlignet med FA ($p = 0,007$). Dette bekrefter det forventede resultatet basert på tidligere studier.

Foruten Wash-out og Peak_{enh} , vil det fluktuerende mønster i SI-kurven ikke påvirke estimeringene av andre biomarkører i stor grad. Problemet kan enkelt løses ved å ekskludere målepunktene i den fluktuerende fasen, da nok dynamisk informasjon er akkvirert fra de foregående målepunktene. Dette er imidlertid ikke utført i det inneværende studie.

Sett bort i fra deres begrensninger representerer deskriptive biomarkører en diagnostisk nytteverdi ved differensiering av benigne og maligne brystlesjoner. Imidlertid reflekterer disse en subjektiv beskrivelse av kontrastforløpets egenskaper, og en kvantitativ tilnærming kan derfor være mer hensiktsmessig.



Figur 6-1: Dynamisk SI-kurve etter administrasjon av kontrastmiddel. Datapunktene er samlet med en høy temporal oppløsning. Figuren viser signalet fra FA hos en 47 år gammel kvinne. Lesjonen demonstrerer en tydelig kontinuerlig kontrastoppladning gjennom hele bildeserien. Figuren til venstre fremhever kurvens topp-punkt som inntreffer i en fluktuerende fase. Lesjonens Wash-out er estimert fra en lineær regresjon, illustrert ved en heltrukket linje, og er ikke representativ for kurvens reelle kontrastforløp.



Figur 6-2: Dynamisk SI-kurve etter administrasjon av kontrastmiddel. Datapunktene er samlet med en lav temporal oppløsning. SI-kurven er ervervet fra den samme lesjonen illustrert i figur 6-1. Lesjonen demonstrerer en tydelig kontinuerlig kontrastoppladning gjennom hele bildeserien, uten å være affisert av en fluktuerende fase. SI-kurven demonstrerer dermed ingen Wash-out.

6.4.2 Kvantitativ og kvalitativ analyse av DCE-MRI

For å optimalisere analysen av den dynamiske kontrastforsterkede avbildningen anvendes en kvantitativ tilnærming. Dette inkluderer bruken av mer komplekse modelleringer for å beskrive det observerte vevets kontrastforløp. For dette formålet er det anvendt en farmakokinetisk to-roms modell utviklet av Tofts et al. [25]. Denne er beskrevet i kapittel 2.7.3. Den kvantitative modelleringen anskaffer evnen til å produsere målinger som direkte reflekterer den anatomiske strukturen av det observerte vevets mikrovaskulære system, samt fysiologiske faktorer som påvirker den tidsavhengige bevegelsen av kontrastmiddelet i vevet. Disse inkluderer vevsperfusjon, endotel permeabilitet, endotelt overflateareal og ulike volumfraksjoner av vevets komponenter. Imidlertid bør det merkes at signalforsterkningskurvene kun er en indikator for kontrastmiddelets distribusjon innen én avbildningsvoxel. Selv en liten voxel er stor i biologisk målestokk, og kan derfor inneholde varierte andeler av blodkar, celler og ekstravaskulært ekstracellulært rom (EES). På grunn av dette kan den dynamiske signalkurven reflektere bidrag fra kontrastmiddel distribuert i blodkar, kontrastmiddel som har lekket ut i EES, eller kombinasjoner av disse. De akkvirerte signalkurvene kan derav ikke skille mellom voxler som inneholder få blodkar, men som har en rask lekkasje av kontrastmiddel i EES, og voxler med liten lekkasje men en stor vaskulær fraksjon. Dette vil følgelig være mer gjeldende ved lave spatiale oppløsninger. I den kvantitative modelleringen vil den lineære approksimasjonen mellom den longitudinale relaksasjonsraten og kontrastmiddelkonsentrasjonen opptre som en usikkerhetsfaktor. Dette skyldes at den lineære antagelsen kun er valid over en begrenset mengde av kontrastmiddelkonsentrasjon. Dette er diskutert i mer detalj i kapittel 6-5.

Et latent problem ved bruken av komplekse matematiske modeller er at jo mer komplisert beskrivelsen av kurven er, og jo flere ukjente parametere som anvendes for å beskrive den, jo mer sannsynlig vil det være for at en rekke forskjellige løsninger kan finnes. Dette betyr at jo mindre spesifikk den anskaffede forklaringen er, jo mindre nøyaktig og pålitelig vil estimeringene av de underliggende parametrene være. Anvendelsen av en multiparametrisk to-roms modell vil derfor lede til ustabilitet i analysen og økende potensialitet for feil i de estimerte modellparametrene, referert til som biomarkører.

I dette studiet viser de kvantitative biomarkørene k_{ep} og v_p , basert på VOI-95 persentilen, en signifikant differensieringsevne av benigne og maligne lesjoner, samt FA og IDC. Resultatet indikerer at maligne lesjoner (inkludert IDC) besitter en høyere k_{ep} - og v_p -verdi sammenlignet med benigne lesjoner (inkludert FA). Dette resultatet korresponderer med tidligere studier [55]. Det er imidlertid ikke funnet tidligere studier av det fraksjonelle plasmavolumet i brystlesjoner, da denne ofte neglisjeres i den farmakokinetiske to-roms modellen. Flere studier har tidligere nominert K^{trans} som den mest prediktive farmakokinetiske biomarkøren vedrørende differensieringen av benigne og maligne brystlesjoner [54, 55]. I dette studiet viser imidlertid K^{trans} ingen signifikant korrelasjon med malignitet ($p = 0,5268$), og ingen signifikant evne til å differensiere mellom FA og IDC ($p = 0,3314$). Dette negative resultatet mistenkes å være relatert til usikkerhetsmomentet vedrørende kinetikkmodellens AIF-avfolding, da store usikkerheter er forbundet med målingen av AIF.

I forbindelse med studiet av pasientenes kontrastforsinkelse (KF) ble det observert at den arterielle inputfunksjonens temporale betingelser i stor grad påvirker den estimerte verdien av de farmakokinetiske biomarkørene. Det kan derfor tenkes at egenskaper vedrørende AIF-kurvens form og amplitude også vil ha stor influens på estimeringen av de farmakokinetiske biomarkørene. I dette studiet er som nevnt AIF

ekstrahert fra den interne torakale arterien. Denne arterien er distinkt i FOV men krever ofte en høyere spatial oppløsning enn hva den anvendte sekvensen kan supplere. Som følge av dette vil signalet i de arterielle voxlene affiseres av partiell volum effekter (PVE), inflow-effekter og flow-artefakter som i praksis vil resultere i en underestimering av plasmakurvens amplitude. Disse faktorene, sammen med arteriens bevegelse i den dynamiske serien, bidrar til å redusere AIF-kurvens autenticitet og dermed øke usikkerheten av de farmakokinetiske biomarkørene. I dette studiet er det utviklet en metode for å redusere estimeringsfeil, som følge av en unøyaktig AIF-ekstraksjon, ved å normalisere de estimerte biomarkørene med farmakokinetiske egenskaper i brystparenkym. Dette vevet er antatt å ha normal vaskularitet og en konstant lekkasjekomponent. Normaliseringsmetoden tillater estimeringen av det farmakokinetiske forholdet mellom parenkymvev og cancertev. Den statistiske analysen utpeker den normaliserte K^{trans} , k_{ep} og v_p som biomarkører med signifikant korrelasjon med malignitet, samt den normaliserte K^{trans} , v_e og v_p som biomarkører med signifikant evne til å differensiere mellom FA og IDC. Blant disse er den normaliserte K^{trans} nominert som den mest signifikante ved begge grupperingsstrategiene.

De farmakokinetiske verdiene fra brystets parenkymvev er ervervet fra områder definert av radiolog. Disse områdene demonstrerer generelt et begrenset kontrastopptak, og derav også lave markørverdier. Dette er forventet men kan introdusere en høy usikkerhetsfaktor dersom høye markørverdier, i form av blodkar, er inkludert i den definerte parenkymregionen. Dette vil resultere i en feilaktig estimering av parenkymvevets farmakokinetikk, og dermed også en feilaktig estimering av cancertevets normaliserte farmakokinetikk. I tillegg er pasientenes observerte kontrastforsinkelse (KF) korrigert for basert på en manuell måling av kontrastmiddelets ankomst i de arterielle voxlene og det definerte tumorvolumet. Dette introduserer en usikkerhet for de estimerte biomarkørene i parenkymvev, da disse likeledes korrigeres med den cancerspesifikke kontrastforsinkelsen. Magnituden av denne usikkerheten vil være avhengig av differansen mellom kontrastmiddelets ankomsttid i cancertevet og parenkymvevet. På tross av dette viser resultatet at anvendelsen av en normaliseringsmetode potensielt kan forbedre den diagnostiske prestasjonen av den farmakokinetiske analysen ved å redusere mulige feil i den målte AIF, og kan anvendes som en alternativ strategi dersom det er mistanke om signifikante målefeil av AIF.

Parenkymvevets kontrastforsterkning refereres ofte til som bakgrunnsforsterkning. Et studie utført av Kuhl et al. [66] demonstrerer variasjonen av bakgrunnsforsterkning i premenopausale kvinner som funksjon av når undersøkelsen gjennomføres i menstrasjonssyklusen. Dette studiet viste at en bakgrunnsforsterkning inntreffer under alle fasene av menstrasjonssyklus, spesielt i uke 1 og 4. Studiet viste også at bakgrunnsforsterkningen var lavest i uke 2. Dette indikerer at dersom normaliseringsmetoden skal kunne anvendes er det hensiktsmessig å eksaminere alle premenopausale pasienter i samme periode av menstrasjonssyklus. I tillegg er det viktig å merke seg at en høy bakgrunnsforsterkning kan forekomme, spesielt for unge pasienter med høy parenkymtetthet.

I den originale versjonen til Tofts og Kermode [26] ble en bi-eksponentiell input funksjon anvendt ved modelleringen av kontrastmiddelets farmakokinetikk. Dette tillot applikasjonen av en generell ikke-lineær tilpasningsalgoritme, for anskaffelsen av de to kvalitative kinetiske biomarkørene K^{trans} og k_{ep} . I denne modellen ble bidraget fra plasmavolumet antatt å være lite, og derfor neglisjert.

Buckley gjennomførte i 2002 et sammenligningsstudie [27] mellom farmakokinetiske modeller som neglisjerer og som inkluderer kontrastmiddelets bidrag fra plasma. Dette studiet viste at dersom det vaskulære bidraget ekskluderes fra modellanalysen, vil biomarkørene K^{trans} og v_e overestimeres og ikke reflektere vevets reelle fysiologiske egenskaper. Sett bort fra dette vil den originale modellen til Tofts og Kermode, med anvendelsen av et predefinert plasmaforløp, allikevel være hensiktsmessig i situasjoner hvor det vaskulære bidraget ikke kan måles, eller når den temporale oppløsningen ikke er tilstrekkelig til å identifisere AIF-kurvens topp.

I dette studiet er en kvalitativ beskrivelse av kontrastmiddelets farmakokinetikk utført ved å anvende en idealisert mono-eksponentiell inputfunksjon. Dette er beskrevet i kapittel 3.4.2. Resultatet viser at den kvalitative biomarkøren k_{ep} , basert på tumorvolumenes VOI-95 persentil, demonstrerer en signifikant høyere verdi i maligne lesjoner (inkludert IDC), sammenlignet med benigne lesjoner (inkludert FA). Dette resultatet korresponderer med tidligere studier [55]. Samtidig demonstrerer den kvalitative biomarkøren v_e , basert på tumorvolumenes VOI-95 persentil, en signifikant høyere verdi i FA sammenlignet med IDC, noe som korresponderer med tidligere studie [55].

Det er viktig å merke seg at en predefinert mono-eksponentiell inputfunksjon mangler detaljer vedrørende pasientens sanne arterielle kontrastforløp, og vil derfor produsere mindre nøyaktige og lite reproducerbare kinetiske biomarkører. Dette skyldes at arterienes kontrastforløp er relatert til en rekke fysiologiske faktorer som inkluderer blodsirkulasjon, vaskulær tonus samt nyrefunksjon, og som dermed varierer mellom pasienter over tid [50]. AIF vil også være en funksjon av injeksjons timing og dose. En direkte måling av AIF i hver pasient ved hver undersøkelse genererer derav en mer robust og reproducerbar beskrivelse av de farmakokinetiske egenskapene, og er dermed preferert fremfor en standardisert inputfunksjon.

6.4.3 Kvantitativ analyse av DSC-MRI

Akkvisisjonen at et dobbelt ekkosystem tillater kvantifiseringen av den transversale relaksasjonsraten, R_2^* , uten antagelser vedrørende vevets underliggende T_1 -egenskaper. Den dynamiske ΔR_2^* er estimert fra det doble ekkosystemet under forutsetning av en mono-eksponentiell avhengig signalforandring mellom de to akkvirerte ekkoene. Registreringen av to ekko vil imidlertid føre til en forlenget opptakstid, som da begrenser den oppnåelige spatiale oppløsningen og avbildningsområde dersom en akseptert temporal oppløsning skal opprettholdes. I brystcancer vil analysen av DSC-avbildning kompliseres av direkte T_2^* -effekter fra ekstravaskulært kontrastmiddel. Lekkasje av kontrastmiddel vil ikke bare forårsake en forsterkning av det T_1 -vektede signalet, men også introdusere ytterligere T_2^* -forkorting i vevet. Til tross for registreringen av et dobbelt ekkosystem, som ikke påvirkes av T_1 -forandringer, vil magnituden av T_2^* -effekten være uforutsigbar.

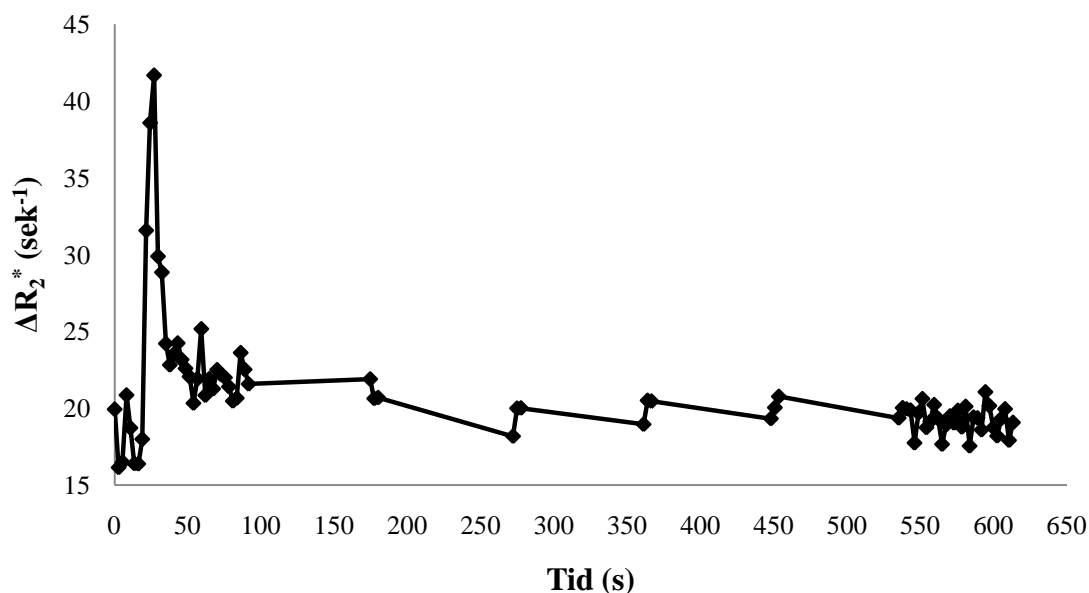
Den estimerte biomarkøren R_2^* -peak_{enh} vil være relatert til vevets perfusjon, og sannsynligvis også dets mikrovaskulære struktur (kartetthet, distribusjon av kardiametre, etc.) I dette studiet indikerer resultatet at maligne lesjoner (inkludert IDC) besitter en høyere R_2^* -peak_{enh} sammenlignet med benigne lesjoner (inkludert FA). Dette resultatet kan indikere en høyere heterogenitet i malignant brystvev, da en ikke-homogen distribusjon av kontrastmiddelet vil generere signifikante T_2^* -effekter. Dette kan forklares ved at signal defasingen, som er assosiert med de susceptibilitetsinduserte gradientene som omringer det paramagnetiske kontrastmiddelet, har en større effektiv rekkevidde sammenlignet med kontrastmiddelets T_1 -effekt. Den statistiske analysen nominerer R_2^* -peak_{enh} som den

mest predikative av alle evaluerte biomarkører med hensyn til å differensiere mellom benigne og maligne lesjoner, samt FA og IDC. Det er ikke funnet tidligere studier av den kvantitative transversale relaksasjonsraten for brystkasus, men Kvistad et al. [17] og Kuhl et al. [13] evaluerte det relative signaltapet i T_2^* -vektede bilder. Disse studiene viste at maligne brystlesjoner demonstrerer et signifikant høyere signaltap sammenlignet med benigne brystlesjoner, noe som korrelerer med det observerte resultatet fra biomarkør R_2^* -peak_{enh}.

Den dynamiske forandringen i den transversale relaksasjonsraten demonstrerer et begrenset transient mønster i form av en smal topp like etter administrasjonen av kontrastmiddelet. Dette er illustrert i figur 6-3. Figuren illustrerer en dynamisk akkvisisjon av den transversale relaksasjonsraten i IDC. Identifiseringen av den karakteristiske toppen krever en høy temporal oppløsning, da R_2^* -effekten fra kontrastmiddelet her er observert i et tidsintervall på 16 sekunder. For en adekvat beskrivelse av denne transiente susceptibilitetseffekten foreslås en temporal oppløsning på under 3 sekund.

Akkvisisjonen av den dynamiske R_2^* kan også anvendes til å analysere andre perfusjonsrelaterte biomarkører. Disse inkluderer vevets blodvolum (BV), blodstrømmen (BF) og den gjennomsnittlige transittiden (MTT). Dette er beskrevet i kapittel 2.7.2. Selv om en dobbel-ekko metode effektivt fjerner T_1 -bidraget, vil en signifikant lekkasje av kontrastmiddelet til EES være gjeldende. Dette forutsetter bruken av modifiserte og mer komplekse kinetiske modeller, som inkluderer og korregerer for lekkasjebidraget fra kontrastmiddelet. En slik analysen er ikke gjort i det inneværende studie.

Oppsummert viser dette studiet at registreringen av et ekstra ekko i en T_1 -vektet perfusjonssekvens med høy temporal oppløsning, vil forbedre den diagnostiske prestasjonen av brystcancer gjennom akkvisisjonen av kvantitative R_2^* målinger.



Figur 6-3: Dynamisk akkvisisjon av den transversale relaksasjonsraten fra en 38 år gammel pasient med IDC. Figuren illustrerer den smale transiente R_2^* -effekten etter administrasjonen av et kontrastmiddel.

6.5 Betydningen og begrensninger ved den arterielle input funksjonen

I dette studiet er kontrastmiddelets farmakokinetikk modellert med en matematisk to-roms modell. En slik modellering krever ofte en rekke antagelser, noe som reflekterer begrensninger i den anvendte modellen. Kanskje den mest signifikante restriksjonen fra de ulike modellantagelsene er evnen til å nøyaktig måle en arterielle input funksjon (AIF) for hver pasient. Fra studiets anvendte modell (likning 3-3) kommer det tydelig frem at nøyaktigheten av den målte AIF direkte påvirker nøyaktigheten av de farmakokinetiske biomarkørene. Dette problemet representerer en stor teknisk utfordring og er et aktivt forskningsområde. En alternativ løsning av denne restriksjonen er anvendelsen av en predefinert inputfunksjon for alle studiets individer, som for eksempel en idealisert mono-eksponentiell inputfunksjon. Dette tillater utførelsen av en kvalitativ analyse av kontrastmiddelets farmakokinetikk når fraværet av den virkelige AIF er gjeldende. Imidlertid mangler som nevnt en slik inputfunksjon detaljer vedrørende pasientens sanne arterielle kontrastforløp, og vil derfor produsere mindre nøyaktige og lite reproducerbare kinetiske biomarkører. Bestemmelsen av en individuell inputfunksjon vil derfor produsere en mer robust og reproducerbar beskrivelse av de farmakokinetiske egenskapene.

Målinger av AIF forutsetter som kjent akkvisisjonen av en sekvens med adekvat temporal oppløsning ved en akseptert spatial oppløsning, samt et avbildningsfelt som inkluderer en distinkt arterie. Inneværende studie demonstrerer vanskelighetsgraden av denne realiseringen ved dynamisk MR-mammografi, og har identifisert problemstillinger som insuffisient spatial oppløsning, manglende arterier i avbildningsvolumet samt geometrisk bevegelse av de ekspløaterte arteriene i den dynamiske bildeserien. Usikkerhet som følge av disse faktorene er forsøkt minimalisert gjennom en pertentlig ekstraksjon av pasientenes endelige AIF: Først utføres et manuelt søk gjennom pasientens snittbilder for identifisering av de mest distinkte arterielle pixelsignalene. Deretter velges tre snitt, hvorav 20-30 pixler selekteres basert på kriterier vedrørende signalkurvens form og temporale egenskaper. Samtlige pixelkurver inspiseres manuelt av gransker, og signifikant avvikende enkeltkurver elimineres. Pasientens endelige AIF er gitt ved gjennomsnittet av de resterende arterielle pixelkurvene.

For å adressere de ulike utfordringene som oppstår når en insuffisient AIF er gjeldende, har flere metoder blitt foreslått: Brix et al. [20] utviklet en metode i 1991 som parameteriserer kontrastforløpet i plasmarommet fra den relative signalintensiteten (Brix modellen). I denne modellen inkluderes den målte inputfunksjonen som en fri tilpasset parameter. En annen metode er å måle kontrastmiddelkonsentrasjonen i plasmarommet fra et referansevev, for eksempel muskelvev som er inkludert i avbildningsfeltet, som videre anvendes som inputfunksjon i den farmakokinetiske modellen. Denne metoden er utviklet av T. E. Yankeelov [56] og refereres til som RR-modellen (*Reference Region*). I dette studiet er det utviklet en metode for å redusere estimeringsfeil i den anvendte modellens biomarkører som følge av en insuffisient AIF-ekstraksjon. Denne metoden utføres ved å normalisere de kvantitative biomarkørene med farmakokinetiske egenskaper i bryst parenkym, som er antatt å ha normal vaskularitet og en konstant lekkasjekomponent. Metoden vil på denne måten identifisere forholdet mellom farmakokinetiske egenskaper i brystets perenkymvev og cancertev. Eventuelle feil ved de farmakokinetiske markørverdiene i cancertev, forårsaket av en insuffisient AIF, vil

også være gjeldende for markørverdiene i parenkymvev, da disse likeledes vil være skalert med den samme AIF. Effektueringen av normaliseringsmetoden viser i dette studiet en potensiell forbedring av den diagnostiske prestasjonen til den farmakokinetiske modellen, ved å redusere aktuelle feil i den anvendte AIF.

Som en oppsummering vil en individuell bestemmelse av AIF tillate en kvantitativ farmakokinetisk tilnærming. Dette anskaffer en beskrivelse av fysiologiske fenomen som angår en mengde eller et omfang pasienter, og kan derfor sammenlignes for en gruppe individer. Dersom en slik kvantifisering ikke er gjennomførbar kan de farmakokinetiske egenskapene beskrives gjennom en idealisert mono-eksponentiell input funksjon. Dette anskaffer en kvalitativ beskrivelse av fysiologiske fenomener som angår den enkelte pasient, og kan derfor ikke sammenlignes for en gruppe. Kvalitativ og kvantitativ forskning er supplerende metoder som ikke kan erstatte hverandre. Selv om de fleste granskere i dag anbefaler bestemmelsen av en individuell AIF under en dynamisk kontrastforsterket MR-undersøkelse, er den beste metoden å anvende for det omtalte formålet enda ikke bestemt.

6.6 Feilkilder

Dynamisk MR-basert mammografi har flere potensielle feilkilder. Flere av disse er tidligere diskutert, men kanskje de største kildene for feil omfatter bestemmelsen av den arterielle input funksjonen, samt antagelsen vedrørende den lineære relasjonen mellom signalintensitetens forandring og kontrastmiddelkonsentrasjonen. Andre faktorer som vesentlig kan påvirke nøyaktigheten og presisjonen av den dynamiske analysen inkluderer definisjonsprosessen av tumorvolumet, pasientbevegelse under den dynamiske undersøkelsen, den observerte kontrastforsinkelsen mellom arterielle voxler og vevet av interesse, insuffisient spatial oppløsning, blodets hematokritfaktor (Hct), partiell volum effekt (PVE) og det observerte vevets immanente T_1 -verdi.

Feilaktig valg eller plassering av tumorvolumet, kan resultere i inkluderingen av både kontrastforsterkede og nekrotiske eller ikke-forsterkede vevskomponenter, samt nærliggende blodkar. Konsekvensen av dette vil være en feilaktig interpretasjon av cancervevets fysiologiske egenskaper. I dette studiet er en todimensjonal ROI definert i hvert snitt som omfatter den aktuelle lesjonen. Arbeidet er utført av en autorisert radiolog med god erfaring innen onkologi og MR-mammografi. Volumet er definert etter beste evne ved å tegne rundt radiære utløpere av tumor, sett i en høy spatial kontrastforsterket bildeserie (THRIVE). Cancervevet skilles fra normalvev ved at cancer normalt tar opp mer kontrast enn omliggende normalvev. Under bildebehandling og analysen er det funnet at lesjonenes volum generelt er godt definert og at dette ikke utgjør en betydningsfull feilkilde.

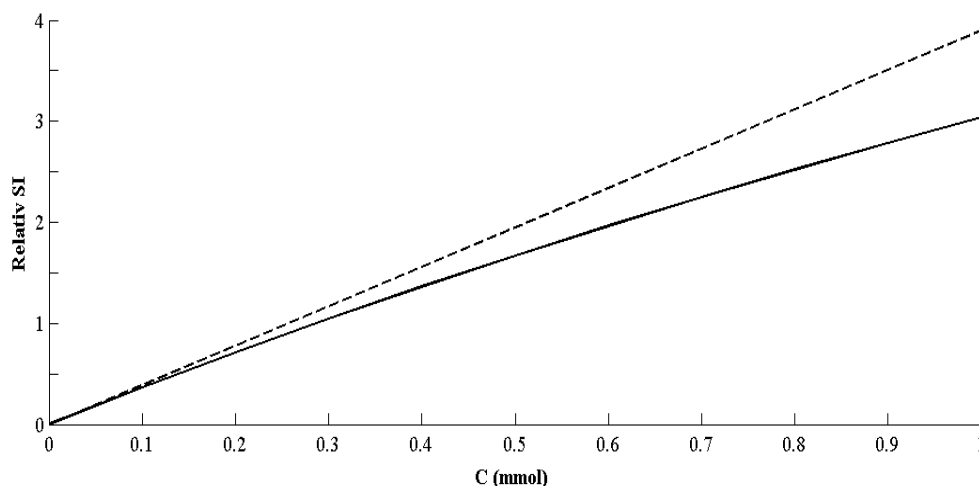
Pasientbevegelse er generelt et utbredt problem under dynamisk MR-avbildning. Siden tumors kontrastforløp ofte studeres over flere minutt er potensialet for pasientbevegelse stort. Dette problemet forsterkes dersom pasientenes mageleie oppleves belastende eller ved pasienter med betydelig klaustrofobi. De forskjellige biomarkørenes verdier er estimert ved en pixel-per-pixel metode i de akkvirerte snittbildene, og en bevegelse av objektet vil følgelig resultere i estimeringsfeil. I tilfeller hvor denne feilkilden er aktuell kan matematiske algoritmer for bevegelseskorreksjon anvendes. Imidlertid demonstrerer brystet en ikke-rigid bevegelse, og krever derfor anvendelsen av svært kompliserte korrigeringsalgoritmer. I dette studiet er bildeserier med signifikant bevegelsesartefakter eliminert fra den

retrospektive analysen, men pasientbevegelse er en usikkerhetsfaktor som er vanskelig å unngå og som i en viss grad er gjeldende i alle dynamiske MR-opptak. For å minimalisere usikkerheten som følge av pasientbevegelse stabiliseres brystene i den anvendte brystspolen med skumgummiputer eller lignende. I tillegg kan pasientbevegelse reduseres av dyktige og beroligende radiografer.

Kunnskapen vedrørende konsentrasjonen av kontrastmiddel er påkrevd for å ekstrahere fysiologisk relevant informasjon fra det observerte vevets farmakokinetiske egenskaper. I dette studiet er det antatt en lineær relasjon mellom den longitudinale relaksasjonsraten, ΔR_1 , og konsentrasjonen av kontrastmiddel, en antagelse som kun er tilnærmet sann over en begrenset mengde av kontrastmiddelkonsentrasjon. Dette er illustrert i figur 6-4, hvor den relative signalintensiteten er plottet som funksjon av kontrastmiddelkonsentrasjon i et vev med T_1 lik 1000 ms. Figur 6-4 er ment som en illustrasjon, hvor 1000 ms er en representativt relaksasjonstid for bløtvev. Den longitudinale relaksasjonstiden til det anvendte kontrastmiddelet Gd-DTPA er $3,9 \pm 0,2 \text{ s}^{-1} \text{ mmol}^{-1}$ for en MR-tomograf med en stasjonær magnetfeltstyrke på 1,5 T [57]. Som illustrert i figuren er avviket mellom den lineære approksimasjonen og den reelle signalforandringen svært liten for lave konsentrasjonsmengder, mens det for høyere kontrastmiddelkonsentrasjoner vil være mer gjeldende. Relasjonen mellom relaksasjonsrateforandringen, som følge av det administrerte kontrastmiddelet, og signalforandringen for en GRE-sekvens med kort TE avhenger av en rekke faktorer. Disse inkluderer vevets relaksasjonsrate før kontrastmiddelinjeksjon, den anvendte flippvinkelen, sekvensens repetisjonstid og vevets protontetthet [58, 59]. Særlig er vevets immanente relaksasjonsrate en kilde for usikkerhet. Dersom denne kan måles vil det tillate en eksakt estimering av den relative signalintensiteten. Denne kan måles ved å anvende spesielle MR-sekvenser, og krever egne opptak med bruk av forskjellige repetisjonstider. I dette studiet er det imidlertid ikke utført slike MR-opptak, og det er derfor ikke mulig å estimere den reelle relasjonen mellom kontrastmiddelets konsentrasjon og den relative signalforandringen. Sett bort fra denne begrensningen representerer den lineære approksimasjonen en akseptert antagelse for dette studiet, under forutsetning at T_1 -tidene i cancertvevet samt injeksjonsraten og mengden av kontrastmiddelet ikke varierer mellom pasientene.

Blodets hematokrittfaktor (Hct) spiller en betydningsfull rolle ved estimeringen av farmakokinetiske biomarkører, da det administrerte kontrastmiddelet kun distribueres i plasmafraksjonen av det totale blodvolumet. Det er derfor kontrastmiddelkonsentrasjonen i plasmarommet studeres istedenfor i det totale blodvolumet. På grunn av dette skales det målte arterielle signalet i forhold til pasientens Hct-faktor, som vist i ligning 3-2. Imidlertid kan Hct-faktoren variere mellom pasientene, noe som vil lede til feilestimeringer av de kvantitative biomarkørene. Samtidig kan Hct-faktoren variere mellom store blodkar og det mikrovaskulære systemet. Dette skyldes at samlingen av røde blodceller er mindre tett i kapillærene, som da fører til en lavere Hct-faktor. Dette studiet inkluderer ingen eksplisitt måling av Hct, og en faktor på 0,4 er generelt antatt.

Partiell volumeffekt (PVE) forekommer dersom signalet fra to eller flere vevskomponenter kombineres for å produsere en enkel intensitetsverdi for en avbildningsvoxel. Dette er et resultat som skyldes den begrensede spatiale oppløsningen i systemets bildeakkvisisjon, og inntreffer vanligvis i områder som grenser til to eller flere vev. Som nevnt tidligere supplerer den høyt temporale bildesekvensen relativ lav spatial oppløsning, da bildekvaliteten er et kompromiss mellom disse to faktorene.



Figur 6-4: Plott av relativ signaløkning som funksjon av kontrastmiddelkonsentrasjon ved bruk av en GRE-sekvens. TR og T_1 tidene er henholdsvis 80 ms og 1000 ms. Den striped linjen demonstrerer den lineære approksimasjonen som er antatt under dette studiet.

Dette resulterer i en større punktspredefunksjon (PSF) og medfølgende større avbildningsvoxler, og dermed en større sannsynlighet for å introdusere signifikant PVE. I områder hvor PVE er gjeldende vil dette føre til feilaktig beskrivelse av det spesifikke vevets reelle kontrastforløp, som igjen vil introdusere feil i estimeringen av biomarkørene. PVE opptrer som en usikkerhetsfaktor ved kvantifiseringen av de farmakokinetiske biomarkørene, da de arterielle voxelene potensielt affiseres av PVE. Dette skyldes at de inkluderte arteriene i avbildningsfeltet er relativt små sammenlignet med den akkvirerte voxelstørrelsen. Dersom AIF måles fra voxler hvor PVE er gjeldende vil dette i praksis resultere i en forvrengning og underestimering av plasmakurvens amplitude. PVE kan på denne måten bidra til en dårlig nøyaktighet og en lav reproduktibilitet i AIF-målinger. I tillegg er PVE mer gjeldende for små lesjoner, da en større andel av tumorvolumets voxler vil affiseres. En mulig løsning av dette problemet er introduksjonen av en nedre volumgrense som inkluderkriterie. Dette er vanlig praksis i flere studier hvor PVE er signifikant, for eksempel på grunn av lav spatial oppløsning.

I forbindelse med studiet av den kvantitative farmakokinetiske beskrivelsen er det observert at de estimerte markørverdiene i stor grad påvirkes av kontrastforsinkelsen (KF) mellom de arterielle voxelene og vevet av interesse. Dette skyldes at den anvendte to-roms modellen forutsetter at kontrastmiddelet ankommer de arterielle voxelene og vevet av interesse ved samme tidspunkt. Antatt at de korrigerte markørverdiene er korrekt, viser dette studiet at en manglende korrigering av pasientens KF vil resultere i en overestimering av biomarkørene K^{trans} , k_{ep} og v_e , samt en underestimering av biomarkør v_p . Den observerte kontrastforsinkelse demonstrerer generelt store variasjoner mellom pasientene. Det kan tenkes at KF, på samme måte som det arterielle kontrastforløpet, påvirkes av en rekke fysiologiske faktorer som blodsirkulasjon og den vaskulære tonus. Imidlertid demonstrerer enkelte pasienter urealistiske KF som ikke kan forklares av gransker. Tross dette, indikerer pasientenes variasjon at en robust og reproduktibel farmakokinetisk analyse kun kan oppnås gjennom en individuell KF-korrigering. I figur 4-15 er eksisterende uteliggere fremvist med røde plottmarkører. Disse er identifisert som 3 lesjoner som gjentakende fremtrer som uteliggere. En observasjon som er gjort vedrørende de identifiserte uteliggerne er at disse demonstrerer et svært tydelig utvaskingsmønster i den sene

postkontrastfasen. Dette kan tyde på at en farmakokinetisk analyse av lesjoner med tydelig utvaskingsmønster, i større grad vil påvirkes av kontrastforsinkelse og dens magnitudo.

6.7 Statistiske analyser

I dette studiet er statistiske analyser benyttet for å analysere den dynamiske bildeinformasjonen mot det diagnostiske faktum ervervet fra histologi.

For å systematisk ekskludere eventuelle statistiske uteliggere er det foretatt en global og lokal filtrering av biomarkørenes verdier. Den globale filtreringen er gjennomført under estimeringen av de forskjellige biomarkørene. Filtreringen er utført ved at de 2 % høyeste markørverdiene i objektet ekskluderes fra analysen. I tillegg er det utført en lokal filtrering etter at tumorvolumenes markørverdier er ekstrahert. Dette skjer ved at 2 % av de høyeste og laveste markørverdiene i VOI ekskluderes fra analysen. Fordelene med en slik filtreringsprosess kommer frem ved å erkjenne de statistiske uteliggernes plassering i ytterkantene av markørverdiens fordelingsfunksjon. Dersom det ikke eksisterer uteliggere blant tumorvolumets markørverdier, vil filtreringsprosessen allikevel ikke påvirke analysen da den utføres i begge ender av fordelingsfunksjonen. På denne måten kan tumorvolumets høye persentilverdier evalueres, og samtidig være sikker på at disse ikke i stor grad affiseres av uteliggere.

For å undersøke hvilke deler av biomarkørenes fordeling i pasientenes VOI som er hensiktsmessig å evaluere videre i den diagnostiske analysen, er signifikansen mellom to definerte gruppene testet med Mann-Whitney U test. Basert på denne testen forkastes nullhypotesen dersom den estimerte p-verdien er lavere enn den kritiske p-verdien på 0,05, som korresponderer med et signifikansnivå på 5%. Statistisk sett betyr dette at fem av 100 nullhypoteser feilaktig forkastes dersom testene er uavhengige. Dette er et universelt akseptert signifikansnivå som ble anbefalt av R. A. Fisher (38).

I den statistiske analysen er det utført en logistisk regresjonsanalyse for å oppnå en optimal tilpasning mellom pasientenes påviste histologi og den dynamiske bildeinformasjonen. I denne typen analyser er det svært viktig å ta hensyn til potensialiteten for overtilpasning. I multivariable regresjonsanalyser kan et "lite" antall hendelser påvirke nøyaktigheten og presisjonen av regresjonskoeffisientene for de individuelle biomarkørene, og deres assosierte tester for statistisk signifikans. Under slike omstendigheter kan regresjonsanalysen gi ustabile risikoestimeringer og kan dermed foreslå villedende relasjoner mellom modellens responsvariabel og de anvendte biomarkørene. Analogt med type I feil (falsk positiv) kan resultatet feilaktig forkaste nullhypotesen for at en biomarkør ikke har innflytelse på utfallet. Analogt med type II feil (falsk negativ) kan modellen mangle evnen til å identifisere innflytelsen fra en viktig biomarkør. Dette er problemer som kan oppstå eller forverres dersom antallet hendelser er for liten for den multivariable modellen, og betyr at antall inkluderte biomarkører er avhengig av størrelsen på dataene. En retningslinje for antall inkluderte biomarkører i en logistisk regresjonsmodell er gitt ved:

$$\text{Antall inkluderte biomarkører} = \frac{\text{Antall(tilfeller, ikke – tilfeller)}}{10}$$

Dette vil si at dersom studiet inkluderer 20 lesjoner, kan disse modelleres med 2 biomarkører. I dette studiet er antall hendelser i grupperingsstrategi 1 og 2 henholdsvis 38 og 29. De selekterte regresjonsmodellene inkluderer begge 3 biomarkører, noe som aksepteres under den gitte retningslinjen.

6.8 Forslag til videre arbeid

Et forslag til videre studie av spatial heterogenitet i brystcancer er utførelsen av en normalisert histogramanalyse av rasjonelt utvalgte biomarkører. Dette tillater en direkte måling av tumors heterogenitet, gjennom biomarkørens verdifordeling i tumorvolumet, og kan anvendes som en separat biomarkør i den diagnostiske evalueringen. En slik histogramanalyse kan utføres på følgende måte: Histogram genereres for den utvalgte biomarkørens verdier i det definerte tumorvolumet med et predefinert antall histogram søyler. Ved å normalisere arealet under det resulterende histogrammet til én, fremvises biomarkørens relative frekvens i det studerte tumorvolumet. Samtidig er det hensiktsmessig å holde biomarkørens verdier langs histogrammets x-akse konstant. Brystcancers spatiale heterogenitet kan da evalueres ved å måle relativ frekvens til den maksimale normaliserte søyletoppen i histogramfordeling. Hypotesen bak denne metoden er at biomarkørens heterogenitet i tumorvolumet er relatert til tumor malignitet og inversproporsjonal med høyden av den normaliserte markørfordelingen [60]. Gransker foreslår en histogramanalyse av de kvantitative farmakokinetiske biomarkører, spesielt v_p som representerer cancervevets fraksjonelle plasmavolum.

En tumors heterogenitet kan også måles ved å estimere den absolutte differansen mellom histogrammets 25 persentil og 75 persentil. Hypotesen er da at utvalgte biomarkører for benigne lesjoner viser en smalere variasjonsbredde grunnet lavere heterogenitet, og dermed demonstrerer en lavere absolutt differanse mellom histogrammets 25 persentil og 75 persentil, sammenlignet med maligne lesjoner.

Referanser

- [1] Bloch F. et al. *Nuclear induction*. Phys Rev, 70, side 460 – 474, **1946**
- [2] E.M. Purcell et al. *Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid*. Phys Rev, 69, side 37, **1946**
- [3] W.G. Proctor, F. C. Yu. *The dependence of a nuclear magnetic resonance frequency upon chemical Compound*. Phys Rev, 77, side 717, **1950**
- [4] Damadian R. *Tumor detection by nuclear magnetic resonance*. Science, 171, side 1151 – 1153, **1971**
- [5] Garroway A.N. et al. *Image formation in NMR by a selective irradiative process*. J Phys C, 7, side L457 – L462, **1974**
- [6] Kumar D et al. *NMR Fourier Zeugmatography*. J Magn Res, 18, side 69 – 83, **1975**
- [7] Mansfield P. *Multi-planar image formation using NMR spin echoes*. J Phys C, Solid state phys., 10, L55 – L58, **1977**
- [8] Vlaardingerbroek M, den Boes J.A. *Magnetic Resonance Imaging*. 2nd edition. Berlin, Springer, **1999**
- [9] Haacke E.M. *Magnetic resonance imaging: Physical principles and sequence design*. New York, Wiley, **1999**
- [10] Bjørnerud A. *The physics of magnetic resonance imaging*. Kompendium for FYS-KJM 4740, Universitetet i Oslo, **2008**
- [11] Padhani A. R. et al. *Dynamic contrast-enhanced MRI studies in human tumours*. Br J Radiol, 72, side 427 – 431, **1999**
- [12] Padhani A. R. et al. *Dynamic contrast-enhanced MRI in clinical oncology: Current status and future directions*. J Magn Res, 16, side 407 – 422, **2002**
- [13] Kuhl C. K. et al. *Breast neoplasms: T2* susceptibility-contrast, first-pass perfusion MR imaging*. Radiology, 202, side 87 – 95, **1997a**
- [14] Kuhl C. K. et al. *Do T2-weighted pulse sequences help with the differential diagnosis of enhancing lesions in dynamic breast MRI?* J Magn Res, 9, side 187 – 196, **1999**
- [15] Kuhl C. K. et al. *Dynamic breast MR imaging: Are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions?* Radiology, 211, side 101 – 110, **1999**

- [16] Orel S. G. et al. *MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer*. Radiology, 220, side 13 – 30, **2001**
- [17] Kvistad et al. *Differentiating benign and malignant breast lesions with T2*-weighted first pass perfusion imaging*. Acta Radiology, 40, side 45 – 51, **1999**
- [18] Knopp et al. *Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumors*. J Magn Res, 10(3), side 260 – 266, **1999**
- [19] Bhujwalla Z. M. et al. *Tumor angiogenesis, vascularization, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging*. Top Magn Res Imaging, 10(2), side 92 – 103, **1999**
- [20] Brix G. et al. *Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging*. J Comp Assist Tomogr, 15(4), side 621 – 628, **1991**
- [21] Buckley D. L. et al. *Quantitative analysis of multi-slice Gd-DTPA enhanced dynamic MR images using an automated simplex minimization procedure*. Magn Res Med, 32(5), side 646 – 651, **1994**
- [22] Hoffmann U. et al. *Pharmacokinetic mapping of the breast: a new method for dynamic MR mammography*. Magn Res Med, 33(4), side 506 – 514, **1995**
- [23] Villringer A. et al. *Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic-susceptibility effects*. Magn Res Med, 6(2), side 164 – 174, **1988**
- [24] Kassner A. et al. *Abnormalities of the contrast re-circulation phase in cerebral tumors demonstrated using dynamic susceptibility contrast-enhanced imaging: a possible marker of vascular tortuosity*. J Magn Res Imaging, 11(2), side 103 – 113, **2000**
- [25] Tofts P. S. et al. *Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols*. J Magn Res Imaging, 10(3), side 223 – 232, **1999**
- [26] Tofts P. S, Kermode A. G, *Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts*. Magn Res Med, 17(2), side 357 – 367, **1991**
- [27] Buckley D. L, *Uncertainty in the analysis of tracer kinetics using dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI*. Magn Res Med, 47(3), side 601 – 606, **2002**
- [28] Bjørnerud A. *Analyse av diagnostisk, dynamisk bildeinformasjon: Tracer-kinetikk*, Forelesningsnotater for FYS-4780, Universitetet i Oslo, **2009**
- [29] Jackson A. et al. *Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology*. Medical Radiology: Diagnostic imaging and radiation oncology. Berlin, Springer, **2005**

- [30] Reeder S. B, Mukherjee P. *Magnetic resonance imaging clinics: Clinical Application of MR diffusion and perfusion imaging. Volume 12, Number 2, Pennsylvania, Saunders, 2009*
- [31] Evelhoch J. L. *Key factors in the acquisition of contrast kinetic data for oncology. J Magn Res Imaging, 10(3), side 254 – 259, 1999*
- [32] Moate P. J. et al. *A modified logistic model to describe gadolinium kinetics in breast tumors. J Magn Res Imaging, 22(4), side 467 – 473, 2004*
- [33] Szabo B. K. et al. *Dynamic MR imaging of the breast: Analysis of kinetic and morphologic diagnostic criteria. Acta Radiology, 44(4), side 379 – 386, 2003*
- [34] Kaiser W. A, Zeitler E. *MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. Radiology, 170, side 681 – 686, 1989*
- [35] Buadu L. D. et al. *Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. Radiology, 200, side 639 – 649, 1996*
- [36] Ikeda O. et al. *Characterization of breast masses by dynamic enhanced MR imaging. A logistic regression analysis. Acta Radiology, 40(6), side 585 – 592, 1999*
- [37] Liao Y. P. et al. *Assessment of physiological parameters estimated by DCE-MRI with delayed or dispersed arterial input function. Magn Res Med, 15, side 1435, 2007*
- [38] Fisher R. A. *Theory of statistical estimation. Proceedings of Cambridge Philosophical Society, 22, side 700 – 725, 1925*
- [39] Green D. M, Swets J. M. *Signal detection theory and psychophysics. New York, Wiley, 1966*
- [40] Shiraishi J. et al. *experimental design and data analysis in receiver operating characteristic studies: Lessons learned from reports in radiology from 1997 to 2006. Radiology, 253, side 822 – 830, 2009*
- [41] Gatsonis C. A. *Receiver operating characteristic analysis for the evaluation of diagnosis and prediction. Radiology, 253, side 593 – 596, 2009*
- [42] Fawcett T. *An introduction to ROC analysis. Pattern Recognition Letters, 27, side 861 – 874, 2006*
- [43] Bølviken E, Skovlund E. *Lectures in applied statistics. Kompendium for STK4900, Universitetet i Oslo, 1994*
- [44] Borgan Ø. *Lecture notes in STK4900. Forelesningsnotater for STK4900, Universitetet i Oslo, 2009*

- [45] Altman D. G. *Practical statistics for medical research*. First edition, London, Chapman & Hall, **1991**
- [46] Brix G. et al. *Microcirculation and microvasculature in breast tumors: pharmacokinetic analysis of dynamic MR image series*. Magn Res Med, 52(2), side 420 – 429, **2004**
- [47] Miyati T. et al. *Dual dynamic contrast-enhanced MR imaging*. J Magn Res Imaging, 7(1), side 230 – 235, **1997**
- [48] Barbier E. L. et al. *A model of the dual effect of gadopentetate dimeglumine on dynamic brain MR images*. J Magn Res Imaging, 10, side 242 – 253, **1999**
- [49] Moon M. et al. *Dynamic contrast-enhanced breast MR imaging*. Magn Res Imaging Clinics of North America, 17(2), side 351 – 362, **2009**
- [50] O'Connor J. P. B. et al. *DCE-MRI biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents*. British J of Cancer, 96(2), side 189 – 195, **2007**
- [51] Leach M. O. et al. *The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations*. British J of Cancer, 92(2), side 1599 – 1610, **2005**
- [52] Walker-Samuel S. et al. *Evaluation of response to treatment using dce-mri: the relationship between initial area under the gadolinium curve (iaugc) and quantitative pharmacokinetic analysis*. Phys Med Biol, 51(14), side 3593 – 3602, **2006**
- [53] Kvistad K. A. et al. *Breast Lesions: Evaluation with dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR imaging and with T2*-weighted first-pass perfusion MR imaging*. Radiology, 216, side 545 – 553, **2000**
- [54] Mussurakis S. et al. *Dynamic MR imaging of the breast combined with analysis of contrast agent kinetics in the differentiation of primary breast tumours*. Clinical Rad, 52(7), side 516 – 526, **1997**
- [55] Furman-Haran E. et al. *Magnetic resonance imaging reveals functional diversity of the vasculature in benign and malignant breast lesions*. American Cancer Society, 104(4), side 708 – 718, **2005**
- [56] Yankeelov T. E. et al. *Quantitative pharmacokinetic analysis of DCE-MRI data without an arterial input function: a reference region model*. Magn Res Imaging, 23(4), side 519 – 529, **2005**
- [57] Pintaske J. et al. *Relaxivity of gadopentetate dimeglumine (magnevist), gadobutrol (gadovist), and gadobenate dimeglumine (multihance) in human blood plasma at 0.2, 1.5 and 3 tesla*. Invest Radiol, 41(3), side 213 – 221, **2006**

- [58] Haacke E. M, Tkach J. A. *Fast MR imaging: techniques and clinical applications*, American J of Roentgenology. 155, side 951 – 964, **1990**
- [59] Haase A. et al. *FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses*. J Magn Res, 67(2), side 258 – 266, **1986**
- [60] Emblem K. E. *Glioma grading by using histogram analysis of blood volume heterogeneity from MR-derived cerebral blood volume maps*. Radiology, 247(3), side 808 – 817, **2008**
- [61] World Helth Organization, International Agency for Research on Cancer, *World cancer report 2008*. **2008**
- [62] Institute of Population-based Cancer Research, Cancer Registry of Norway, *Cancer in Norway 2008*. **2008**
- [63] Folkman J. *Tumor angiogenesis: therapeutic implications*. N Engl J Med, 285, side 1182 – 1186, **1971**
- [64] Kuhl C. K. et al. *Dynamic bilateral contrast-enhanced MR imaging of the breast: Trade-off between spatial and temporal resolution*. Radiology, 236, side 789 – 800, **2005**
- [65] Veltman J et al. *Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast: the value of pharmacokinetic parameters derived from fast dynamic imaging during initial enhancement in classifying lesions*. Eur Radiol, 18(6), side 1123 – 1133, **2008**
- [66] Kuhl C. K. et al. *Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: Normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency*. Radiology, 203, side 137 – 144, **1997**
- [67] Mouridsen et al. *Automatic selection of arterial input function using cluster analysis*. Magn Res Med, 55(3), side 524 – 531, **2006**

Appendiks

A Lesjonkartotek

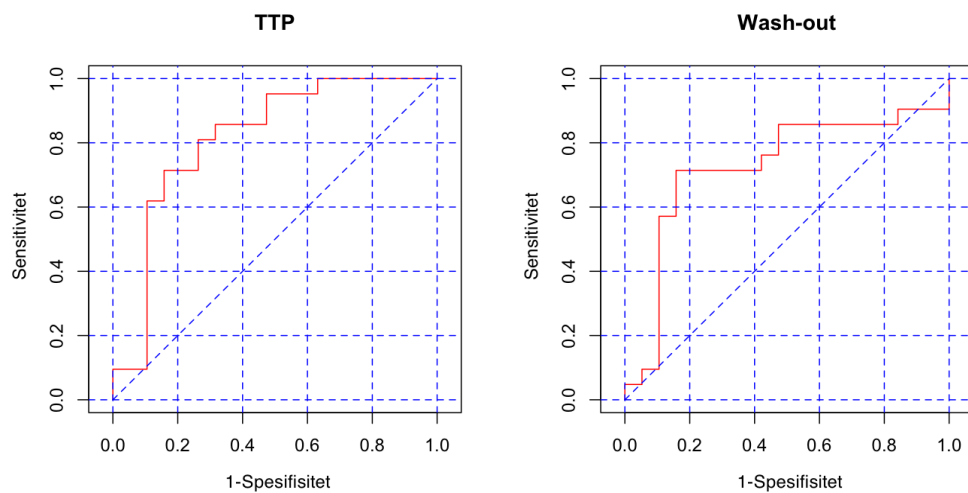
A.1 Lesjonkartotek

Pasient nr:	Type	Tumorstørrelse (cm ³)	Alder
1	IDC	1,82	55
2	Papilloma	0,98	47
3	IDC	2,55	60
4	ILC	0,25	56
5	IDC	0,86	49
6	IDC	1,34	56
7	FA	0,32	40
8	FA	1,02	39
9	IDC	5,29	38
10	Papilloma	0,1	31
11	FA	0,36	53
12	FA	1,84	48
13	IDC	3,33	49
14	IDC	2,05	46
15 (Lesjon 1)	FA	0,89	25
15 (Lesjon 2)	FA	0,31	25
17	IDC	5,58	25
18	IDC	1,66	46
19	IDC	0,27	36
20	IDC	0,86	42
21	Benign Phylloides	3,03	40
22	FA	3,15	47
23	Tubulært Adenom	0,76	50
24	FA	2,73	20
25	ILC	4,1	44
26	FA	1,97	32
27	IDC	1,1	65
28	FA	0,39	44
29	IDC	2,66	51
30	IDC	1,64	37
31	FA	12,84	18
32	ILC	2,2	49
33	FA	1,01	27
34	FA	3,35	43
35	IDC	1,98	53
36	Musinvest Karsinom	10,96	24
37	IDC	3,33	47
38	Musinvest Karsinom	3,28	38
39	Papilloma	0,41	45
40	FA	1,18	35

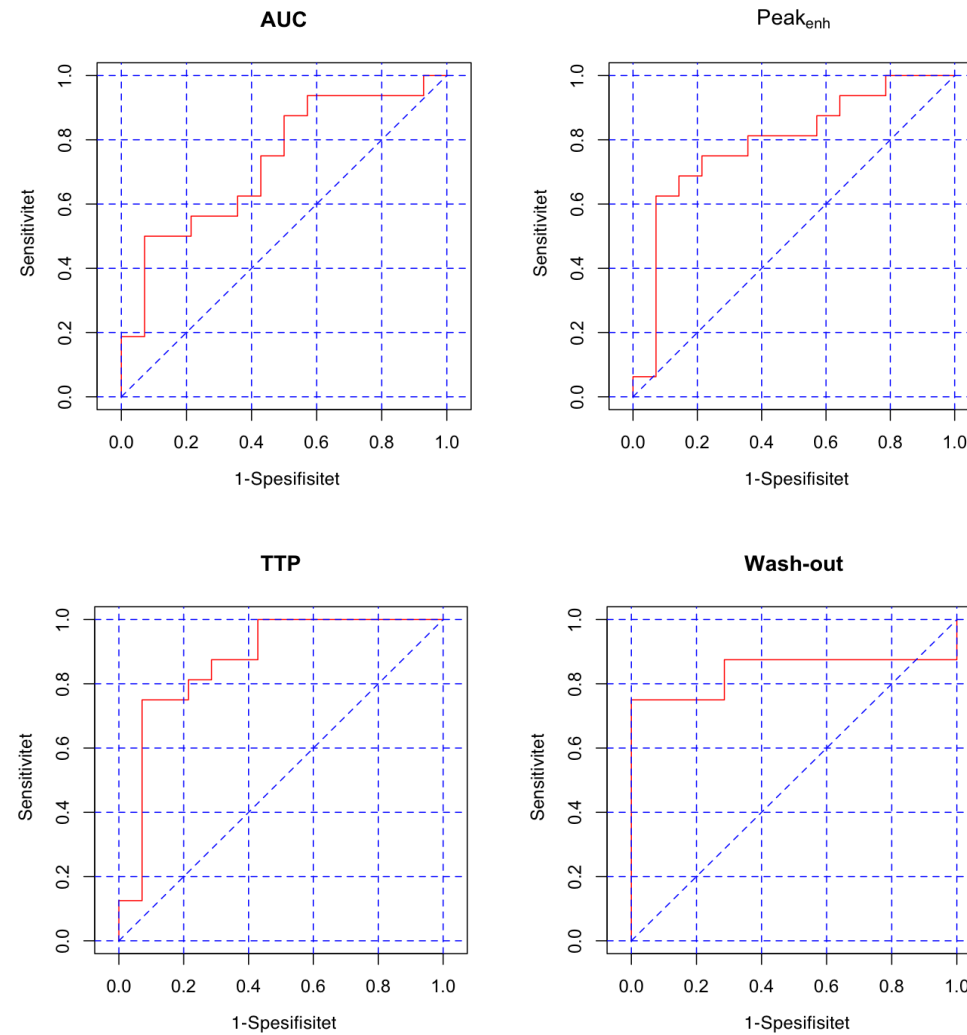
Tabell A-1: Lesjonkartotek. Tabellen presenterer histologi, tumorstørrelse og pasientenes alder.

B Diagnostisk analyse

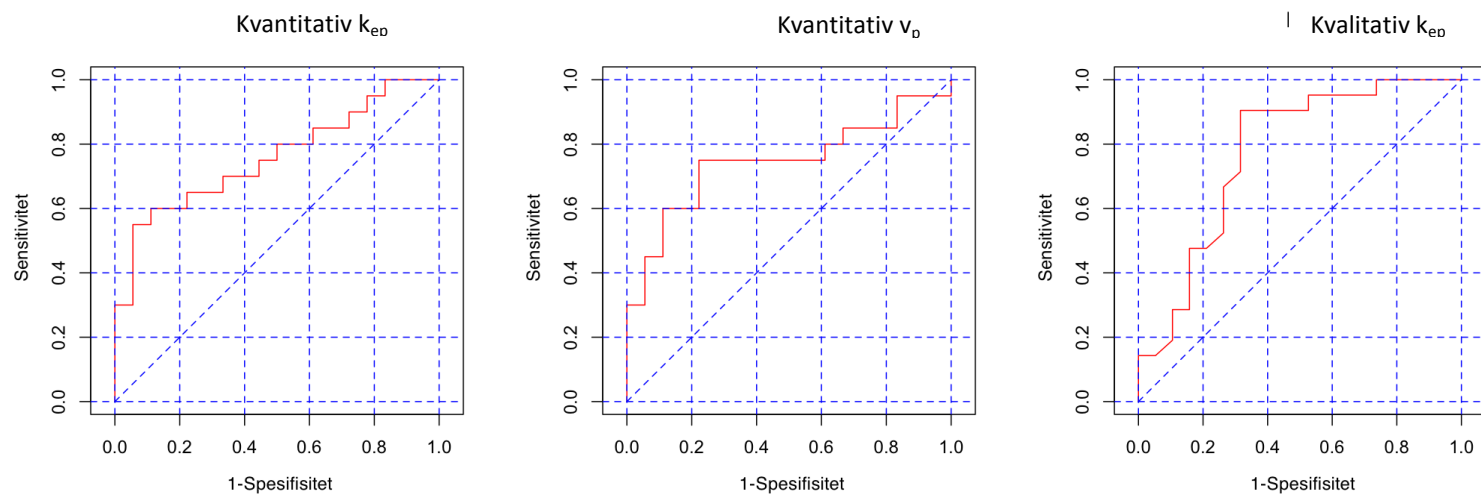
B.1 ROC-kurver



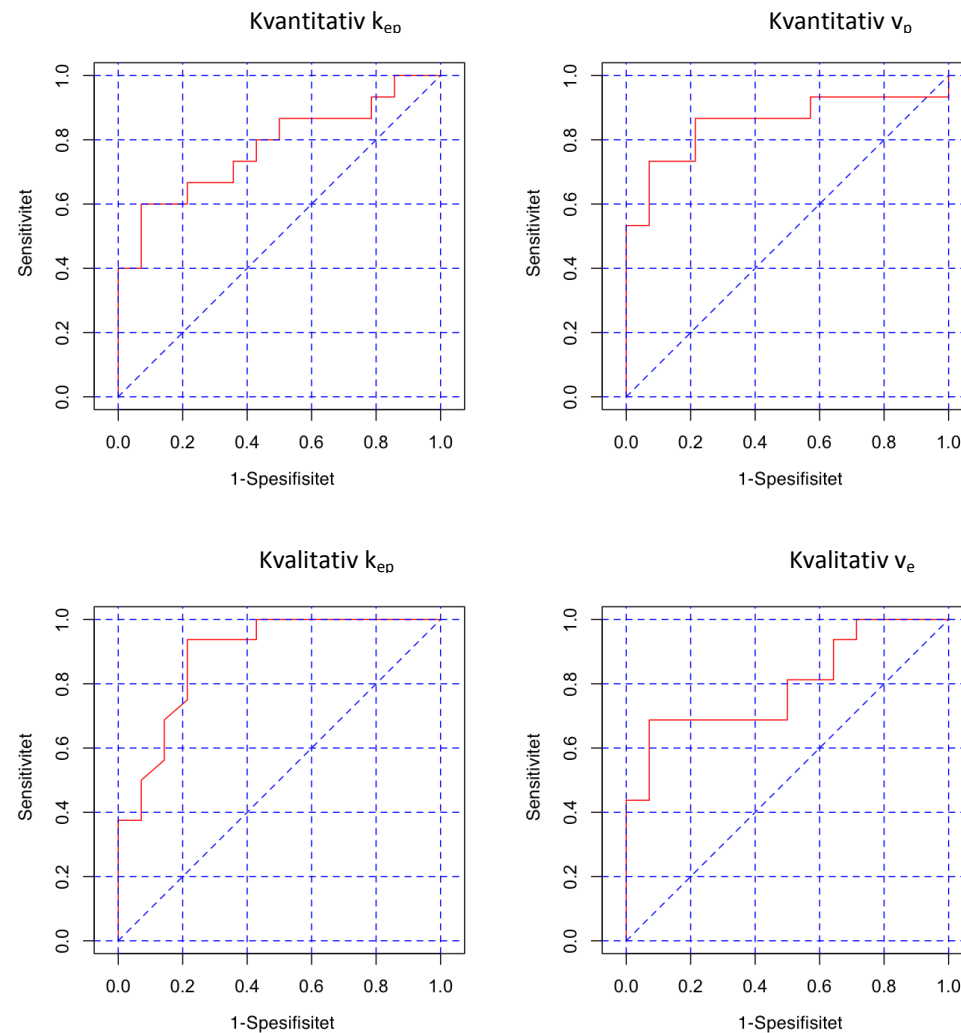
Figur B-1: ROC-kurver. Semi-kvantitative DCE-MRI biomarkører med signifikant korrelasjon med malignitet. Arealet under ROC-kurven, samt sensitivitet og spesifisitet er estimert til henholdsvis 0,81, 71 % og 84 % for TTP, og 0,72, 71 % og 84 % for Wash-out.



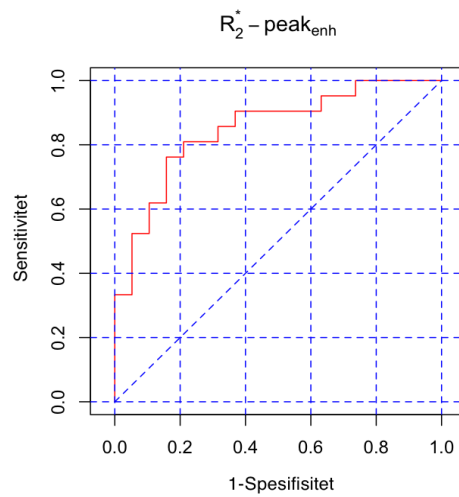
Figur B-2: ROC-kurver. Semi-kvantitative DCE-MRI biomarkører med signifikant evne til å differensiere mellom FA og IDC. Arealet under ROC-kurven, samt sensitivitet og spesifisitet er estimert til henholdsvis 0,84, 88 % og 71% for Wash-out, 0,87, 75 % og 93 % for TTP, 0,73, 50 % og 93 % for AUC, og 0,79, 50 % og 79 % for Peak_{enh}.



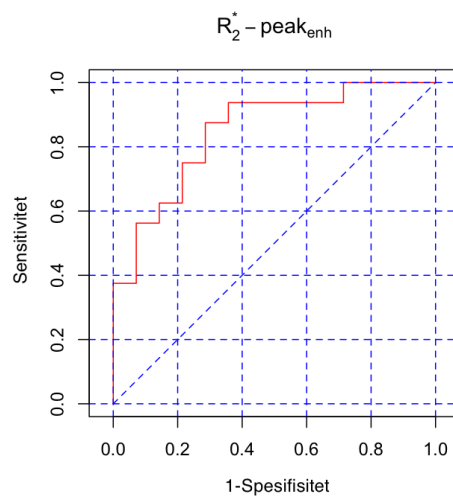
Figur B-3: ROC-kurver. Kvantitative og kvalitative DCE-MRI biomarkører med signifikant korrelasjon med malignitet. Arealet under ROC-kurven, samt sensitivitet og spesifisitet er estimert til henholdsvis 0,76, 60 % og 89 % for kvantitativ k_{ep} , 0,74, 75 % og 78 % for kvantitativ v_p , og 0,77, 90 % og 68 % for kvalitativ k_{ep} .



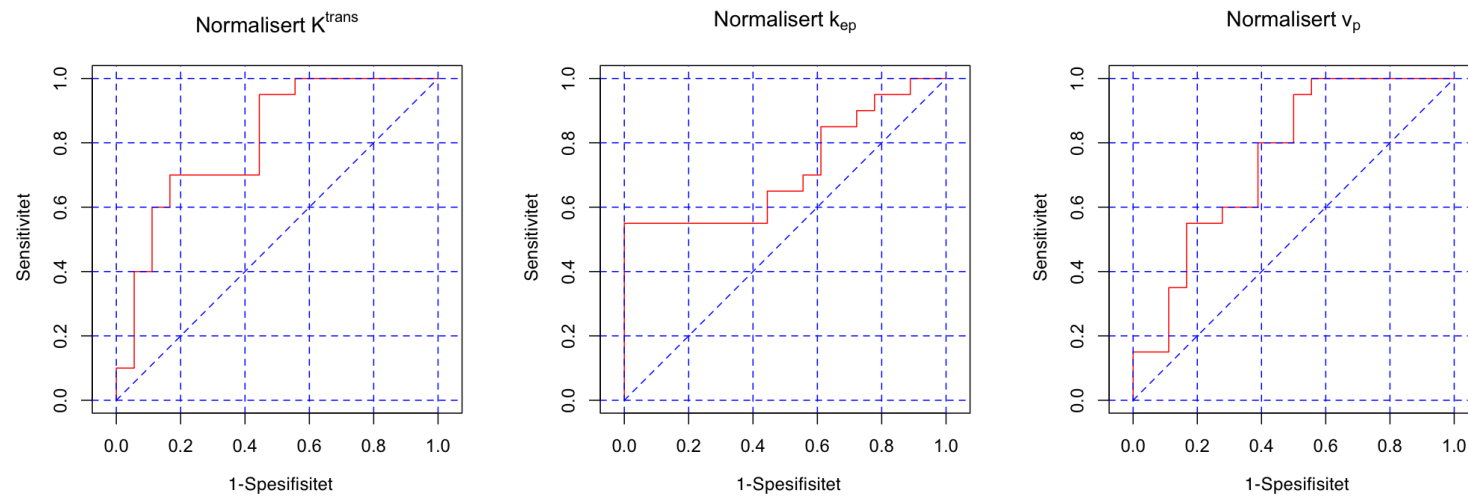
Figur B-4: ROC-kurver. Kvantitative og kvalitative DCE-MRI biomarkører med signifikant evne til å differensiere mellom FA og IDC. Arealet under ROC-kurven, samt sensitivitet og spesifisitet er estimert til henholdsvis 0,78, 60 % og 93 % for kvantitativ k_{ep} , 0,85, 73 % og 93 % for kvantitativ v_D , 0,89, 93 % og 79 % for kvalitativ k_{ep} , og 0,79, 69 % og 93 % for kvalitativ v_e .



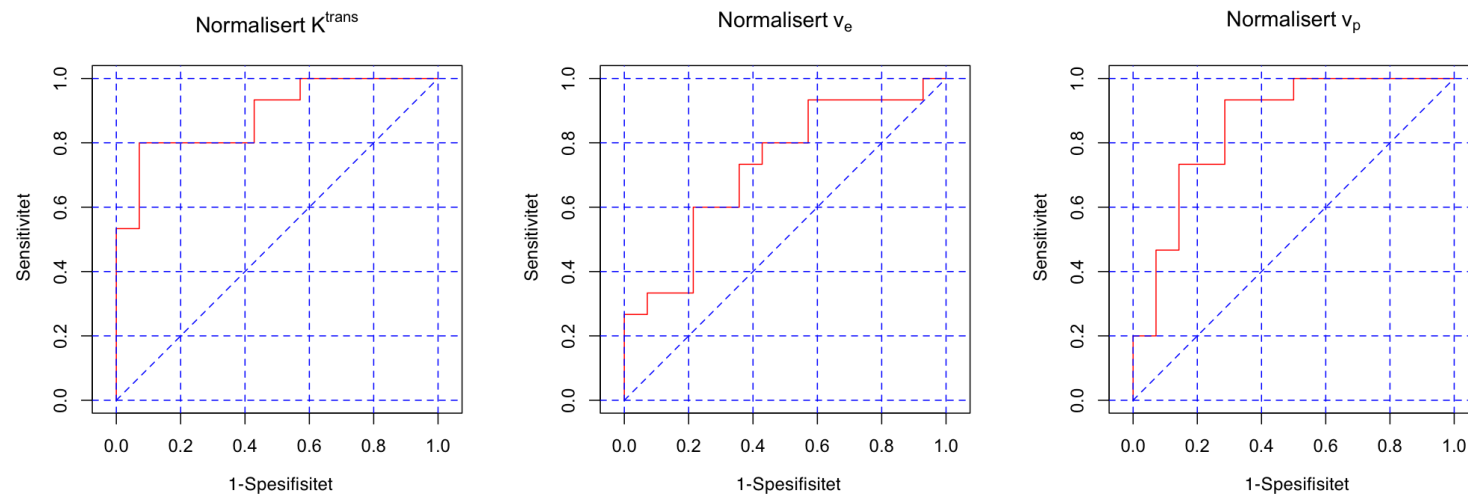
Figur B-5: ROC-kurver. Kvantitativ DSC-MRI biomarkør med signifikant korrelasjon med malignitet. Arealet under ROC-kurven, samt sensitivitet og spesifisitet er estimert til henholdsvis 0,85, 76 % og 84 %.



Figur B-6: ROC-kurver. Kvantitativ DSC-MRI biomarkør med signifikant evne til å differensiere mellom FA og IDC. Arealet under ROC-kurven, samt sensitivitet og spesifisitet er estimert til henholdsvis 0,85, 88 % og 72 %.



Figur B-7: ROC-kurver. Normaliserte kvantitative DCE-MRI biomarkører med signifikant korrelasjon med malignitet. Arealet under ROC-kurven, samt sensitivitet og spesifisitet er estimert til henholdsvis 0,81, 70 % og 83 % for normalisert K^{trans} , 0,71, 55 % og 100 % for normalisert k_{ep} , og 0,75, 80 % og 61 % for normalisert v_p .



Figur B-8: ROC-kurver. Normaliserte kvantitative DCE-MRI biomarkører med signifikant evne til å differensiere mellom FA og IDC. Arealet under ROC-kurven, samt sensitivitet og spesifisitet er estimert til henholdsvis 0,89, 80 % og 93 % for normalisert K^{trans} , 0,72, 60 % og 79 % for normalisert v_e , og 0,85, 93 % og 72 % for normalisert v_p .

B.2 Prediktiv og diagnostisk tabell

B.2.1 Modellseleksjon 3, grupperingsstrategi 1

Prediktiv tabell			Diagnostisk tabell	
predicted.prob	Non-diseased	Diseased	1-Specificity	Sensitivity
0.0017	1	0	1.00000000	1.00
0.0087	1	0	0.94444444	1.00
0.0100	1	0	0.88888889	1.00
0.0126	1	0	0.83333333	1.00
0.0342	0	1	0.77777778	1.00
0.0400	1	0	0.77777778	0.95
0.0448	1	0	0.72222222	0.95
0.0452	1	0	0.66666667	0.95
0.0479	1	0	0.61111111	0.95
0.0919	1	0	0.55555556	0.95
0.0994	1	0	0.50000000	0.95
0.2585	1	0	0.44444444	0.95
0.3468	0	1	0.38888889	0.95
0.3774	1	0	0.38888889	0.90
0.3922	1	0	0.33333333	0.90
0.3924	1	0	0.27777778	0.90
0.4434	1	0	0.22222222	0.90
0.4828	0	1	0.16666667	0.90
0.5302	1	0	0.16666667	0.85
0.6043	0	1	0.11111111	0.85
0.6484	1	0	0.11111111	0.80
0.7038	1	0	0.05555556	0.80
0.7175	0	1	0.00000000	0.80
0.7322	0	1	0.00000000	0.75
0.7429	0	1	0.00000000	0.70
0.7673	0	1	0.00000000	0.65
0.8632	0	1	0.00000000	0.60
0.8925	0	1	0.00000000	0.55
0.9071	0	1	0.00000000	0.50
0.9106	0	1	0.00000000	0.45
0.9648	0	1	0.00000000	0.40
0.9659	0	1	0.00000000	0.35
0.9705	0	1	0.00000000	0.30
0.9808	0	1	0.00000000	0.25
0.9810	0	1	0.00000000	0.20
0.9930	0	1	0.00000000	0.15
0.9937	0	1	0.00000000	0.10
0.9983	0	1	0.00000000	0.05
			0.00000000	0.00

B.2.2 Modellseleksjon 3, grupperingsstrategi 2

Prediktiv tabell

predicted.prob Non-diseased Diseased

7.9809	1	0
1.1743	1	0
8.5783	1	0
1.7909	1	0
2.5742	1	0
7.9547	1	0
3.8117	1	0
5.8426	1	0
0.0056	1	0
0.0272	1	0
0.0304	1	0
0.0812	1	0
0.3417	0	1
0.5080	1	0
0.6508	0	1
0.7250	0	1
0.7536	1	0
0.9291	0	1
0.9603	0	1
0.9910	0	1
0.9962	0	1
0.9993	0	1
0.9999	0	1
0.9999	0	1
0.9999	0	1
0.9999	0	1
0.9999	0	1
0.9999	0	1
0.9999	0	1
0.9999	0	1
0.9999	0	1

Diagnostisk tabell

1-Specificity Sensitivity

1.00000000	1.00000000
0.92857143	1.00000000
0.85714286	1.00000000
0.78571429	1.00000000
0.71428571	1.00000000
0.64285714	1.00000000
0.57142857	1.00000000
0.50000000	1.00000000
0.42857143	1.00000000
0.35714286	1.00000000
0.28571429	1.00000000
0.21428571	1.00000000
0.14285714	1.00000000
0.14285714	0.93333333
0.07142857	0.93333333
0.07142857	0.86666667
0.07142857	0.80000000
0.00000000	0.80000000
0.00000000	0.73333333
0.00000000	0.66666667
0.00000000	0.60000000
0.00000000	0.53333333
0.00000000	0.46666667
0.00000000	0.40000000
0.00000000	0.33333333
0.00000000	0.26666667
0.00000000	0.20000000
0.00000000	0.13333333
0.00000000	0.06666667
0.00000000	0.00000000

B.2.3 Modellseleksjon 5, grupperingsstrategi 1

Prediktiv tabell			Diagnostisk tabell	
predicted.prob	Non-diseased	Diseased	1-Specificity	Sensitivity
4.2787	1	0	1.00000000	1.00
0.0005	1	0	0.94444444	1.00
0.0008	1	0	0.88888889	1.00
0.0009	1	0	0.83333333	1.00
0.0035	1	0	0.77777778	1.00
0.0048	1	0	0.72222222	1.00
0.0078	1	0	0.66666667	1.00
0.0196	1	0	0.61111111	1.00
0.0466	1	0	0.55555556	1.00
0.0481	0	1	0.50000000	1.00
0.0493	1	0	0.50000000	0.95
0.0597	1	0	0.44444444	0.95
0.1623	1	0	0.38888889	0.95
0.1849	1	0	0.33333333	0.95
0.2807	1	0	0.27777778	0.95
0.3818	1	0	0.22222222	0.95
0.4004	1	0	0.16666667	0.95
0.5474	0	1	0.11111111	0.95
0.6048	1	0	0.11111111	0.90
0.6304	0	1	0.05555556	0.90
0.7148	0	1	0.05555556	0.85
0.7205	1	0	0.05555556	0.80
0.7465	0	1	0.00000000	0.80
0.7653	0	1	0.00000000	0.75
0.8146	0	1	0.00000000	0.70
0.9368	0	1	0.00000000	0.65
0.9563	0	1	0.00000000	0.60
0.9568	0	1	0.00000000	0.55
0.9670	0	1	0.00000000	0.50
0.9932	0	1	0.00000000	0.45
0.9956	0	1	0.00000000	0.40
0.9985	0	1	0.00000000	0.35
0.9992	0	1	0.00000000	0.30
0.9993	0	1	0.00000000	0.25
0.9998	0	1	0.00000000	0.20
0.9999	0	1	0.00000000	0.15
0.9999	0	1	0.00000000	0.10
0.9999	0	1	0.00000000	0.05
			0.00000000	0.00

B.2.4 Modellseleksjon 5, grupperingsstrategi 2

Prediktiv tabell

predicted.prob	Non-diseased	Diseased
2.2204	12	0
1.0525	1	0
2.5467	1	0
0.9999	0	1
0.9999	0	1
0.9999	0	1
1.0000	0	12

Diagnostisk tabell

1-Specificity	Sensitivity
1.00000000	1.00000000
0.14285714	1.00000000
0.07142857	1.00000000
0.00000000	1.00000000
0.00000000	0.93333333
0.00000000	0.86666667
0.00000000	0.80000000
0.00000000	0.00000000